

**OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS
EN PACIENTES CON ASMA GRAVE**

M. Eugenia Navarrete Rouco

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

**OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES
CON ASMA GRAVE**

M^a Eugenia Navarrete Rouco

Directores:

Pilar Ausín Herrero

Ramón Gimeno Martínez

Tutor:

Joan Pedro-Botet Montoya

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

A mis ángeles de la guarda, mamá y Abu

AGRADECIMIENTOS

Hace 4 años me aventuré en el mundo de la tesis, y, como mi propia tesis, ha habido momentos de prueba (optimismo e ilusión) y de error (experimentos fallidos, problemas sin resolver y momentos duros). Sin embargo, gracias a la confianza, la dirección y al don maño, hemos llegado juntos a nuestro objetivo. Por eso mis primeros agradecimientos son para ellos.

Pilar, me aceptaste como tu Padawan, con la misión que eso requería. En este tiempo, hemos ganado a la IgE libre y, pronto, seguro, conseguiremos un acuerdo con anti-EOSMAN. Durante este entrenamiento, no solo ha habido pruebas, también me he sentido respaldada y cuidada, como tú dices, tu tercera hija. ¡Muchas gracias!

Ramón, gracias a ti también tuvimos la victoria frente al FcR ϵ l y, con un poco más de especificidad, podremos lograr la diapositiva que nos falta. Un doctorado no es un simple trabajo y tú bien me lo has enseñado; por eso hoy escribo estas palabras delante de nuestros resultados conseguidos. ¡Muchas gracias!

Gracias a ti, Nuria, que un día me llevaste a la Unidad de Asma y me dejaste seguir yendo contigo. Gracias por creer en mí, iniciar este reto conmigo y confiar en mí.

En este tiempo, he sido acompañada y he recibido un soporte muy importante de la Unidad de Asma. Mireia y Àngela, me habéis ofrecido una gran ayuda, tanto a nivel profesional como, muy importante, a nivel personal. No quiero olvidarme de mencionar a Rafa, Araceli, Toni, Helio, María y Sofía, una gran unidad. Y gracias al soporte de Dulce y Anna, que nos han ayudado este tiempo en nuestros estudios.

Durante este tiempo, aunque nos han separado unos kilómetros, he tenido el apoyo de mis amigas Inés, Bea y Sofí, quiénes, a golpe de teléfono, han estado presentes en más de un experimento. Gracias por vuestro apoyo y vuestra amistad.

Más cerca, he tenido a mi Zipi, Lau, y aunque ahora estés más lejos, quiero darte las gracias. Nuestra conexión ha sido de un nivel, que ya sabías si necesitábamos tocar barandilla o no. Gracias por ser mi compañera de palpitos.

En este tiempo, también he contado con: Zuri, vecina y gran apoyo en todo momento; Pablo, el mejor CoR; Sergio, con sus abrazos de “buen día”; Óscar, con sus charlas de resistencia; Miki, asegurándose que comiese; mis amigas de la playa, mi ilusión de Barcelona; el equipo de Ambulatoria, nuestra pequeña área; Ventolín, un soplo de fuerza; el servicio de Farmacia, casi 10 años juntos; y el servicio de Neumología, una más.

Agradecer a María y Olga por aceptar y participar en este trabajo. Gracias por vuestro esfuerzo y colaboración. A Esther, María, Adriana, Adri y Carme, por aceptarme en vuestro laboratorio, enseñarme y ayudarme en mis experimentos. También a Pilar y Juan, por sus ánimos a altas horas, y a Genis, por tus viajes.

No quiero olvidarme de todos los pacientes que han participado en el estudio, ni de las sociedades científicas que han ayudado en su realización.

Por último, a aquellos que, aquí o un poquito más lejos, me habéis acompañado durante estos años, con vuestros ánimos y fuerza: mi familia. Porque han seguido, de principio a fin, la aventura de este *bicho*.

Con un cariño muy especial, agradecer infinitamente a los 4, mamá, papá, Pepe y Pilar, porque siempre, siempre estáis.

LISTADO DE ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo
Ac2	Anticuerpo Secundario
Ac2c	Anticuerpo Secundario Conjugado
AcC	Anticuerpo de Captura
AcD	Anticuerpo de Detección
ACCD	Activación del Complemento por Anticuerpos y Diseminación
ACO	Solapamiento Asma-EPOC (Acrónimo del texto en inglés)
ACT	Test de Control del Asma (Acrónimo del texto en inglés)
ADA	Anticuerpos Antifármaco
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo Y Eliminación
AG	Asma Grave
Ag	Antígeno
AGNC	Asma Grave No Controlada
ATS	<i>American Society Thoracic</i>
BCC	Bicarbonato Carbonato
BCR	Receptor de linfocitos B
BSA	Albúmina De Suero Bovino
cl.	Cada
C_{valle}	Concentración plasmática valle
C_{máx}	Concentración plasmática máxima
CL	Aclaramiento
Cp	Concentración (Es) Plasmática(S)
EC₅₀	Concentración Efectiva Media
EEAA	Efectos Adversos
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Acrónimo del texto en inglés)
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
EPX	Peroxídasa de eosinofilos
ERS	European Respiratory Society
F	Biodisponibilidad
FcεRI	Receptor De Alta Afinidad Para IgE
FcεRII	Receptor De Baja Afinidad Para IgE
FENO	Fracción Exhalada De Óxido Nítrico

FEV₁	Volumen Espiratorio Forzado
FVC	Capacidad Vital Forzada
GC	Glucocorticoide
GCI	Glucocorticoide Inhalado
GCO	Glucocorticoide Oral
GCS	Glucocorticoides Sistémicos
GEMA	Guía Española Para El Manejo Del Asma
GEPA	Granulomatosis Eosinofílica Con Poliangeítis
h	Hora
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
ILC2	Células Linfoides Innatas Tipo 2
IMC	Índice De Masa Corporal
IV	Intravenosa
kg	Kilogramo
LABA	Agonista B2 Adrenérgico De Acción Prolongada (Acrónimo del texto en inglés)
LAMA	Antimuscarínico De Acción Prolongada (Acrónimo del texto en inglés)
Linfocitos Th	Linfocito T Colaborador
LOPDGDD	Ley Orgánica De Protección De Datos Personales Y Garantía De Los Derechos Digitales
mAb	Anticuerpo Monoclonal (Acrónimo del texto en inglés)
mg	Miligramo
µg	Microgramo
N	Población Muestral
PBS	Solución Salina Tamponada Con Fosfato
PK	Farmacocinética
ppb	Partes por billón
PD	Farmacodinámica
RFD	Reducción Final De Dosis
RGDP	Reglamento General De Protección De Datos
RSC	Rinosinusitis Crónica
RSCcPN	Rinosinusitis Crónica Con Poliposis Nasal
SC	Subcutánea
T_{1/2}	Tiempo De Semivida
T2	Inflamación Tipo 2

T_{máx}	Tiempo máximo
TSLP	Linfopoyetina Estromal Tímica
TDM	Monitorización Terapéutica de Fármacos (Acrónimo del texto en inglés)
TCR	Receptor de células T
TSLP	Linfopoyetina Estromal Tímica
UI	Unidad Internacional
V_d	Volumen De Distribución
VO	Vía Oral

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación control del asma.	38
Tabla 2. Biomarcadores asociados a inflamación T2 y sus endotipos predominantes.	39
Tabla 3. Características de los biológicos aprobados.	43
Tabla 4. Relación entre estrategias terapéuticas, biomarcadores y objetivos clínicos basada en ensayos clínicos.	45
Tabla 5. Resultados clínicos en estudios de vida real (RWD).	48
Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos típicos de los anticuerpos monoclonales por vía subcutánea.	60
Tabla 7. Factores que afectan al proceso ADME.	64
Tabla 8. Incidencia de ADA y NAbS en biológicos para asma.	68
Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de omalizumab.	70
Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de benralizumab.	72
Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de mepolizumab.	74
Tabla 12. Características y resultados de los estudios individuales que evaluaron estrategias de optimización (reducción de dosis y frecuencia de administración).	86
Tabla 13. Impacto económico de la optimización de terapias biológicas en diferentes especialidades (coste por paciente).	90
Tabla 14. Fases del estudio OPT-OMA-ASTHMA.	108
Tabla 15. Dosis y frecuencia de administración en cada intervención según la pauta inicial del paciente.	111
Tabla 16. Criterios de valoración de la evolución clínica.	114
Tabla 17. Cronograma visitas estudio OPT-OMA-ASTHMA.	115
Tabla 18. Variables de las visitas presenciales y telefónicas.	116
Tabla 19. Número de visita y descripción.	118
Tabla 20. Costes sanitarios unitarios aplicados en el análisis.	125
Tabla 21. Materiales y equipos comunes en el ELISA indirecto.	132
Tabla 22. Materiales en el ELISA sándwich (parte 1).	135
Tabla 23. Materiales en el ELISA sándwich (parte 2).	136
Tabla 24. Materiales del ELISA comercial.	138
Tabla 25. Características basales de los pacientes en el momento de inclusión.	145
Tabla 26. Características basales de los pacientes excluidos del estudio.	146
Tabla 27. Porcentaje de pacientes por dosis inicial en cada grupo de tratamiento.	147
Tabla 28. Evolución clínica, funcional y biológica de los pacientes incluidos en el análisis OPT-OMA-ASTHMA.	153
Tabla 29. Evolución clínica, funcional y biológica en los pacientes excluidos del análisis OPT-OMA-ASTHMA.	155

Tabla 30. Cambios en parámetros clínicos, funcionales y biológicos entre periodos según grupo de reducción y total.....	156
Tabla 31. Evolución de IgE total según grupos de dosis inicial total de omalizumab.	157
Tabla 32. Regresión lineal de la dosis inicial de omalizumab sobre el cambio en IgE total a 6, 12 y 24 meses.	159
Tabla 33. Concentración media de omalizumab según grupo de reducción de dosis.	167
Tabla 34. Concentración media de omalizumab según dosis de omalizumab mensual inicial.	168
Tabla 35. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes incluidos.....	172
Tabla 36. Distribución de los pacientes según régimen terapéutico basal y grupo de reducción.....	173
Tabla 37. Costes sanitarios anuales por paciente en el período basal, tras la reducción de dosis de omalizumab y durante la fase de seguimiento.	173
Tabla 38. Coste omalizumab anual en cada paciente del análisis.	175
Tabla 39. Descripción de las variables clínicas antes y después de la reducción.....	176
Tabla 40. Diferencia de costes pre y post reducción (basal- 1 ^{er} año).....	177
Tabla 41. Diferencia de costes pre y post intervención según grupo de RDF.	178
Tabla 42. Comparación de la efectividad después de la reducción de dosis.	179
Tabla 43. Diferencia de costes pre y seguimiento (basal- seguimiento).	181
Tabla 44. Diferencia de costes pre intervención y seguimiento según grupo de RDF.	182
Tabla 45. Comparación de la efectividad tras finalizar el estudio.	183
Tabla 46. Análisis de sensibilidad en costes por paciente del período de seguimiento de omalizumab.	186
Tabla 47. Comparación de anticuerpos secundarios en ELISA indirecto de benralizumab.	193
Tabla 48. ELISA <i>sandwich</i> mepolizumab: efecto de diferentes tampones del AcD.	197
Tabla 49. ELISA <i>sandwich</i> : efecto de la dilución del AcD mepolizumab.	198
Tabla 50. Resultados de las curvas de calibración del kit ELISA comercial.....	200
Tabla A 1. Algoritmo terapéutico en base a biomarcadores.	261
Tabla A 2. Algoritmo terapéutico en base a comorbilidades.....	262
Tabla A 3. Información técnica del dispositivo portátil Spirobank Smart®.....	272
Tabla A 4. Información técnica del Evernoa®.	272
Tabla A 5. Características de Omalizumab ELISA kit.....	273
Tabla A 6. Comparación de las características basales según el grupo de reducción de omalizumab.	281
Tabla A 7. Distribución de los pacientes según la reducción de dosis de omalizumab y el tipo de intervención.....	283

Tabla A 8. Análisis coste-efectividad: descripción y comparación de características basales entre los grupos de reducción del 25% y del 50%.	284
Tabla A 9. Análisis coste-efectividad: descripción de costes entre los grupos de reducción del 25% y del 50% en cada período.....	286
Tabla A 10. Análisis coste-efectividad: comparación de costes entre los grupos de RDF del 25% y del 50% en cada período.....	287
Tabla A 11. Análisis coste-efectividad: descripción de las variables de efectividad entre los grupos de reducción del 25% y del 50% en cada período.	288
Tabla A 12. Análisis coste-efectividad: comparación de las variables de efectividad entre los grupos de RDF del 25% y del 50% en cada período.	289
Tabla A 13. Análisis coste-efectividad: comparación de diferencias coste pre y post intervención en cada grupo de RDF (período: basal – 1 ^{er} año).	290
Tabla A 14. Análisis coste-efectividad: comparación de diferencias coste pre y post intervención en cada grupo de RDF (período: basal – seguimiento).....	291
Tabla A 15. Resumen del total de experimentos.....	292

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vías inflamatorias T2 y no T2 en el asma.	26
Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de las alarminas en el asma.....	27
Figura 3. Proceso de sensibilización a alérgenos en el epitelio bronquial.	29
Figura 4. Fase temprana de la reacción alérgica mediada por IgE en el asma.	30
Figura 5. Vía fisiopatológica de la IgE en asma.	31
Figura 6. Papel central de la IL-5 en la inflamación T2 del asma.	32
Figura 7. Epitelio de la vía aérea como iniciador de la inflamación eosinofílica.....	33
Figura 8. Respuesta inmunitaria T2 en el asma: activación mediada por IgE e IL-5....	34
Figura 9. Representación esquemática de los principales mecanismos implicados en la inflamación tipo 2 eosinofílica.	35
Figura 10. Remodelación de la vía área en el asma T2.	36
Figura 11. Escalón terapéutico del asma.	42
Figura 12. Dianas terapéuticas de los biológicos del asma y células efectoras implicadas.	44
Figura 13. Agrupación de tratamientos según el endotipo del asma.	46
Figura 14. Evaluación cualitativa y cuantitativa de la respuesta al mAb en AGNC.	47
Figura 15. Principales factores implicados en una respuesta subóptima al tratamiento con anticuerpos monoclonales en el asma grave.....	49
Figura 16. Propuesta de algoritmo clínico para el manejo de pérdida de respuesta o respuesta parcial en asma grave, basada en niveles plasmáticos y detección de ADA.	51
Figura 17. Nuevas dianas terapéuticas en la inflamación T2.	53
Figura 18. Nuevas dianas terapéuticas en la inflamación no T2.....	53
Figura 19. Estructura de anticuerpo monoclonal (IgG1).	57
Figura 20. Mecanismos de acción de los mAbs.	58
Figura 21. Relación dosis-concentración-efecto.....	59
Figura 22. Mecanismos de absorción y distribución de los mAbs.....	61
Figura 23. Papel del receptor FcRn en el proceso ADME de los mAbs.....	62
Figura 24. Características del proceso ADME de los anticuerpos monoclonales en adultos y población pediátrica.....	62
Figura 25. Esquema conceptual de procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos..	63
Figura 26. Perfil farmacocinético representativo de anticuerpos monoclonales.....	65
Figura 27. Mecanismos de acción del omalizumab.....	69
Figura 28. Efecto de concentración plasmática en la actividad de la enfermedad y diana terapéutica.....	77
Figura 29. Esquema de decisión para la optimización terapéutica.....	81

Figura 30. Tipos de ELISA.	83
Figura 31. Diagrama de flujo: desarrollo de un ELISA casero.	84
Figura 32. Enfoques de estrategias terapéuticas en pacientes con AG controlada	92
Figura 33. Pasos del desarrollo de un inmunoensayo ELISA.	130
Figura 34. Procedimiento de un ELISA tipo indirecto.	133
Figura 35. Procedimiento de un ELISA tipo <i>sandwich</i>	137
Figura 36. Diagrama de flujo del ensayo OPT-OMA-ASTHMA, desde el reclutamiento de los pacientes hasta el análisis final.	144
Figura 37. Evolución ACT por punto temporal y según grupo de reducción.	148
Figura 38. Evolución FEV ₁ por punto temporal y según grupo de reducción.	149
Figura 39. Evolución IgE por punto temporal y según grupo de reducción.	150
Figura 40. Evolución eosinofilia por punto temporal y según grupo de reducción.	151
Figura 41. Evolución FE _{NO} por punto temporal y según grupo de reducción.	152
Figura 42. Evolución clínica, funcional y biológica en los pacientes excluidos.	154
Figura 43. Evolución de IgE total según grupo de dosis inicial de omalizumab.	157
Figura 44. Evolución de los niveles de receptor FcεRI según grupo de dosis inicial de omalizumab.	158
Figura 45. Relación dosis total mensual de omalizumab y concentración plasmática de omalizumab.	160
Figura 46. Evolución global de la concentración plasmática de omalizumab de la cohorte en general y según reducción de dosis.	161
Figura 47. Evolución individual de la concentración plasmática de omalizumab según grupo de reducción de dosis.	162
Figura 48. Diferencia en la concentración plasmática de omalizumab a lo largo del tiempo según grupo de reducción de dosis.	163
Figura 49. Evolución global de la concentración plasmática de omalizumab según dosis inicial.	164
Figura 50. Evolución individual de la concentración plasmática de omalizumab según dosis inicial.	165
Figura 51. Diferencia en la concentración plasmática de omalizumab a lo largo del tiempo según grupo de dosis de omalizumab mensual inicial.	166
Figura 52. Evolución media de las concentraciones plasmáticas según grupo de reducción de dosis.	167
Figura 53. Evolución media de las concentraciones plasmáticas según dosis de omalizumab mensual inicial de omalizumab.	168
Figura 54. Correlación dosis mensual de omalizumab y concentración plasmática en la cohorte total.	169
Figura 55. Correlación receptor FcεRI y concentración plasmática en la cohorte total.	170

Figura 56. Regresión lineal de IgE total frente a concentración plasmática de omalizumab a basal, 6 y 12 meses.	171
Figura 57. Coste sanitario total y de omalizumab anual medio por paciente según período y grupo de reducción de dosis final.	174
Figura 58. Ahorro del coste sanitario total y de omalizumab anual medio por paciente según período y grupo de reducción de dosis final (pre-post reducción).	180
Figura 59. Coste anual total de omalizumab en el año previo y primer año del estudio.	180
Figura 60. Ahorro del coste sanitario total y de omalizumab anual medio por paciente según período y grupo de reducción de dosis final (pre reducción – seguimiento).	184
Figura 61. Coste anual total de omalizumab en el año previo y final del estudio.	184
Figura 62. Análisis de sensibilidad: evolución del coste sanitario total en los 11 pacientes que completaron el estudio y análisis de sensibilidad frente a la entrada inminente de biosimilares.	187
Figura 63. Curva de calibración de benralizumab con Ac2 HRP-a-Fc-IgG1 (dilución 1:5000 y 1:500).	193
Figura 64. Gráficas concentración-tiempo pacientes en tratamiento con benralizumab (determinados por ELISA indirecto).	195
Figura 65. Resultados ELISA kit comercial.	201
 Figura A 1. Tablas de régimen terapéutico de omalizumab.	 263
Figura A 2. Esquema del ensayo clínico OPT-OMA-ASTHMA.	270
Figura A 3. Diagrama del estudio OPT-OMA-ASTHMA.	271
Figura A 4. Esquema de extracción de muestras de sangre (benralizumab y mepolizumab)	278

ÍNDICE

RESUMEN.....	20
ABSTRACT	22
1. INTRODUCCIÓN	25
1.1. ASMA	25
1.1.1. <i>Definición y prevalencia</i>	25
1.1.2. <i>Fisiopatología</i>	25
1.1.2.1. Asma alérgica (mediada por vía IgE)	28
1.1.2.2. Asma eosinofílica (mediada por vía IL-5).....	32
1.1.2.3. Fenotipo eosinofílico mixto (superposición de vías T2).....	34
1.1.3. <i>Manifestaciones clínicas y diagnóstico</i>	36
1.1.3.1. Biomarcadores	38
1.1.4. <i>Seguimiento y monitorización</i>	40
1.1.5. <i>Tratamiento</i>	41
1.1.5.1. Historia y tratamiento convencional	41
1.1.5.2. Terapias biológicas en el asma	42
1.1.5.2.1. Principales anticuerpos monoclonales (mAbs) aprobados	43
1.1.5.2.2. Criterios de indicación y selección de pacientes	44
1.1.5.2.3. Evaluación de la respuesta terapéutica	46
1.1.5.2.4. Motivos de fracaso o respuesta parcial	48
1.1.6. <i>Perspectiva actual y retos del tratamiento</i>	52
1.2. TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	56
1.2.1. <i>Conceptos generales</i>	56
1.2.1.1. Definición y características de las terapias biológicas	56
1.2.1.2. Mecanismos de acción de los mAbs.....	57
1.2.1.3. Posología, farmacocinética y farmacodinámica	58
1.2.1.3.1. Vías de administración y posología.....	58
1.2.1.3.2. Fundamentos de farmacocinética	59
1.2.1.3.3. Fundamentos de farmacodinámica	65
1.2.1.4. Seguridad y efectos adversos.....	66
1.2.2. <i>Omalizumab</i>	68
1.2.3. <i>Benralizumab</i>	71
1.2.4. <i>Mepolizumab</i>	73
1.3. OPTIMIZACIÓN DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS.....	76
1.3.1. <i>Fundamentos de la optimización de la posología de mAbs</i>	76
1.3.1.1. ¿Por qué optimizar?	76
1.3.1.2. ¿Cómo se puede optimizar?.....	78
1.3.1.3. ¿Cuándo es útil o necesario?	81

1.3.2. Herramientas de monitorización y cuantificación de biológicos	82
1.3.3. Optimización de terapias biológicas en enfermedades inmunomediadas ..	85
1.3.3.1. Evidencia de estrategias de desescalada y escalada de dosis	85
1.3.3.2. Evidencia de herramientas para la individualización del tratamiento ..	88
1.3.3.3. Impacto económico de la optimización terapéutica de los mAbs	90
1.3.4. Optimización de terapias biológicas en asma.....	91
1.3.4.1. Evidencia ajuste dosis de omalizumab	93
1.3.4.2. Evidencia ajuste dosis de benralizumab	95
1.3.4.3. Evidencia ajuste dosis de mepolizumab	96
1.4. IMPACTO SOCIAL Y ECONÓMICO DEL ASMA.....	98
2. HIPÓTESIS.....	103
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	103
3. OBJETIVOS	105
3.1. PRINCIPAL	105
3.2. SECUNDARIOS	105
4. METODOLOGÍA.....	107
4.1. DISEÑO GENERAL DE LA TESIS.....	107
4.2. OPT-OMA-ASTHMA. ENSAYO CLÍNICO	107
4.2.1. Diseño del estudio.....	107
4.2.2. Población de estudio	109
4.2.2.1. Reclutamiento	109
4.2.2.2. Criterios de inclusión	109
4.2.2.3. Criterios de exclusión	109
4.2.2.4. Cohortes del estudio.....	109
4.2.2.5. Cálculo tamaño muestral.....	110
4.2.3. Intervenciones.....	111
4.2.3.1. Ajuste de dosis propuesto.....	111
4.2.3.2. Evaluación clínica	111
4.2.4. Procedimiento del estudio	114
4.2.4.1. Cronograma de visitas.....	114
4.2.4.2. Tipo y número de visitas	116
4.2.4.2.1. Valoración basal y recogida de datos iniciales	117
4.2.4.2.2. Seguimiento clínico durante la fase de intervención	117
4.2.4.2.3. Seguimiento clínico durante la fase de seguimiento	118
4.2.4.2.4. Manejo falta de respuesta.....	119
4.2.4.3. Recogida y almacenamiento de las muestras biológicas	119
4.2.4.4. Recogida de datos.....	119
4.2.5. Análisis estadístico.....	119
4.2.5.1. Descripción de los datos.....	119

4.2.5.2. Análisis de efectividad	120
4.2.5.3. Análisis multivariante	120
4.2.5.4. Análisis niveles de omalizumab	121
4.3. ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD.....	123
4.3.1. <i>Diseño del análisis</i>	123
4.3.2. <i>Población incluida en el análisis de coste-efectividad</i>	123
4.3.3. <i>Costes incluidos</i>	124
4.3.4. <i>Medida de efectividad</i>	125
4.3.5. <i>Análisis comparativo</i>	125
4.3.6. <i>Análisis de sensibilidad</i>	126
4.3.7. <i>Análisis estadístico</i>	127
4.4. CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE BENRALIZUMAB Y MEPOLIZUMAB MEDIANTE TÉCNICAS DE ELISA.....	128
4.4.1. <i>Fundamento del desarrollo del método</i>	128
4.4.2. <i>Procedimiento experimental</i>	129
4.4.2.1. Fundamento técnico de la técnica ELISA	129
4.4.2.2. ELISA indirecto	131
4.4.2.2.1. Materiales y reactivos	131
4.4.2.2.2. Procedimiento del protocolo.....	132
4.4.2.2.3. Optimización del protocolo ELISA tipo indirecto	133
4.4.2.3. ELISA sándwich	134
4.4.2.3.1. Materiales y reactivos	135
4.4.2.3.2. Procedimiento del protocolo.....	136
4.4.2.3.3. Optimización del protocolo ELISA tipo sándwich.....	137
4.4.2.4. ELISA comercial	138
4.4.2.4.1. Materiales incluidos	138
4.4.2.4.2. Procedimiento del protocolo ELISA comercial.....	139
4.4.3. <i>Validación de los métodos</i>	139
4.4.4. <i>Aplicación práctica del método</i>	139
4.4.5. <i>Consideraciones éticas</i>	140
4.4.6. <i>Control de calidad y trazabilidad</i>	141
5. RESULTADOS.....	143
5.1. OPT-OMA-ASTHMA. ENSAYO CLÍNICO	143
5.1.1. <i>Población del estudio</i>	143
5.1.2. <i>Características basales</i>	144
5.1.3. <i>Evolución clínica, funcional y biológica</i>	147
5.1.4. <i>Análisis de efectividad</i>	156
5.1.5. <i>Análisis multivariante</i>	158
5.1.6. <i>Análisis de niveles plasmáticos de omalizumab</i>	159

5.1.6.1. Evolución global de los niveles plasmáticos	160
5.1.6.1.1. Evolución global de los niveles plasmáticos según la estrategia de reducción de dosis final (RDF)	160
5.1.6.1.2. Evolución global de los niveles plasmáticos según grupo de dosis de omalizumab mensual inicial	163
5.1.6.2. Comparación de los niveles plasmáticos	166
5.1.6.2.1. Comparación de los niveles plasmáticos grupo según la estrategia de reducción de dosis final (RDF)	166
5.1.6.2.2. Comparación de los niveles plasmáticos según grupo de dosis de omalizumab mensual inicial	167
5.1.6.3. Análisis multivariante	169
5.2. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD	172
5.2.1. Población incluida en el análisis	172
5.2.2. Costes incluidos	173
5.2.3. Efectividad clínica	176
5.2.4. Comparación de coste-efectividad	176
5.2.4.1. Período Pre- Post reducción (Previo – 1 ^{er} año)	176
5.2.4.1.1. Costes	176
5.2.4.1.2. Efectividad clínica	179
5.2.4.1.3. Análisis de minimización de costes	179
5.2.4.2. Período Pre reducción- Seguimiento (Previo – Seguimiento)	181
5.2.4.2.1. Costes	181
5.2.4.2.2. Efectividad clínica	183
5.2.4.2.3. Análisis de minimización de costes	183
5.2.5. Análisis de sensibilidad	185
5.3. CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE BENRALIZUMAB Y MEPOLIZUMAB MEDIANTE TÉCNICAS DE ELISA	188
5.3.1. ELISA indirecto	188
5.3.1.1. Placa Maxisorp®	188
5.3.1.2. Determinación de la concentración de IL-5R α o IL-5	189
5.3.1.3. Tampón de adsorción	190
5.3.1.4. Tampón de bloqueo	190
5.3.1.5. Recta de calibrado	191
5.3.1.6. Dilución de los estándares	192
5.3.1.7. Anticuerpo secundario (Ac2)	193
5.3.1.8. Tiempo de incubación	194
5.3.1.9. Valoración final del desarrollo	195
5.3.2. ELISA sandwich	196
5.3.2.1. Determinación de la concentración de IL-5	196
5.3.2.2. Tampón del AcD	196

5.3.2.3. Dilución del AcD mepolizumab	197
5.3.2.4. Anticuerpo secundario enzimático (Ac2 enzimático)	198
5.3.2.5. Valoración final del desarrollo	198
5.3.3. <i>ELISA comercial</i>	199
5.3.3.1. Valoración final del desarrollo	200
6. DISCUSIÓN	203
6.1. OPT-OMA-ASTHMA. ENSAYO CLÍNICO	204
6.1.1. <i>Limitaciones</i>	212
6.2. ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD	213
6.2.1. <i>Limitaciones</i>	215
6.3. CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE BENRALIZUMAB Y MEPOLIZUMAB MEDIANTE TÉCNICAS DE ELISA	216
6.4. DISCUSIÓN GLOBAL	220
7. CONCLUSIONES	224
8. LÍNEAS DE FUTURO	226
9. BIBLIOGRAFÍA	228
10. ANEXOS	259
10.1. ANEXO 1. CUESTIONARIO ACT ADULTOS (ASTHMA CONTROL TEST)	259
10.2. ANEXO 2. ALGORITMO TERAPÉUTICO UNIDAD DE ASMA DEL HOSPITAL DEL MAR	261
10.3. ANEXO 3. TABLAS DE RÉGIMEN TERAPÉUTICO DE OMALIZUMAB	263
10.4. ANEXO 4. OPT-OMA-ASTHMA: AUTORIZACIÓN DE LA AEMPS	264
10.5. ANEXO 5. OPT-OMA-ASTHMA: APROBACIÓN DEL CEICM	266
10.6. ANEXO 6. OPT-OMA-ASTHMA: ESQUEMA DEL ENSAYO	270
10.7. ANEXO 7. OPT-OMA-ASTHMA: DIAGRAMA DEL ESTUDIO	271
10.8. ANEXO 8. OPT-OMA-ASTHMA: INFORMACIÓN TÉCNICA DEL DISPOSITIVO PORTÁTIL SPIROBANK SMART® Y EVERNOA®	272
10.9. ANEXO 9. OPT-OMA-ASTHMA: MATERIALES Y PROTOCOLO ELISA OMALIZUMAB	273
10.10. ANEXO 10. OPT-OMA-ASTHMA: HOJA DE REGISTRO DE VISITAS	274
10.11. ANEXO 11. OPT-OMA-ASTHMA: CHECK LIST VISITA PRESENCIAL	276
10.12. ANEXO 12. OPT-OMA-ASTHMA: CHECK-LIST VISITA TELEFÓNICA	277
10.13. ANEXO 13. DESARROLLO ELISA: ESQUEMA DE EXTRACCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE (BENRALIZUMAB Y MEPOLIZUMAB)	278
10.14. ANEXO 14. DESARROLLO ELISA: APROBACIÓN DEL CEICM	279
10.15. ANEXO 15. OPT-OMA-ASTHMA: COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES SEGÚN EL GRUPO DE REDUCCIÓN DE OMALIZUMAB	281
10.16. ANEXO 16. OPT-OMA-ASTHMA: DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA REDUCCIÓN DE DOSIS DE OMALIZUMAB Y EL TIPO DE INTERVENCIÓN	283
10.17. ANEXO 17. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD: DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS BASALES ENTRE LOS GRUPOS DE RDF DEL 25% Y DEL 50%	284

10.18. ANEXO 18. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD: DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE COSTES ENTRE LOS GRUPOS DE RDF DEL 25% Y DEL 50%	286
10.19. ANEXO 19. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD: DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES DE EFECTIVIDAD ENTRE LOS GRUPOS DE RDF DEL 25% Y DEL 50%.....	288
10.20. ANEXO 20. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD: COMPARACIÓN DE DIFERENCIAS DE COSTES PRE Y POST INTERVENCIÓN EN CADA GRUPO DE RDF (PERÍODO: PREVIO – 1 ^{ER} AÑO)	290
10.21. ANEXO 21. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD: COMPARACIÓN DE DIFERENCIAS DE COSTES PRE Y SEGUIMIENTO EN CADA GRUPO DE RDF (PERÍODO: PREVIO – SEGUIMIENTO)	291
10.22. ANEXO 22. DESARROLLO ELISA: RESUMEN DEL TOTAL DE EXPERIMENTOS	292
10.23. FINANCIACIÓN.....	295

RESUMEN

RESUMEN

El asma, una enfermedad inmunomediada, dinámica y heterogénea, constituye la cuarta enfermedad crónica más prevalente en el mundo. El conocimiento más profundo de su fisiopatología ha permitido el desarrollo de tratamientos más específicos, como los anticuerpos monoclonales. Estos fármacos presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas complejas, con una importante variabilidad inter e intraindividual, también influenciada por la evolución de la enfermedad. Esta combinación de factores ha impulsado la investigación en estrategias de optimización de la posología, e incluso en la suspensión del tratamiento, aproximación ya consolidada en otras enfermedades inmunomediadas. La optimización, ya sea guiada por criterios clínicos o mediante inmunoensayos que cuantifican de forma objetiva las concentraciones plasmáticas (Cp), se plantea como estrategia clave para un uso más eficiente de estos tratamientos.

El objetivo de esta tesis fue explorar la posibilidad de optimizar el tratamiento biológico en el asma grave mediante un protocolo de reducción escalonada de dosis de omalizumab basado en la clínica del paciente, junto con el desarrollo de un inmunoensayo ELISA para benralizumab y mepolizumab.

El ensayo clínico multicéntrico aleatorizado (OPT-OMA-ASTHMA) consistió en una reducción progresiva de la dosis de omalizumab, aplicada en uno o dos descensos del 25% separados por 6 meses, con un máximo posible del 50% a las 48 semanas, seguido de 52 semanas de seguimiento adicional. Se monitorizaron variables clínicas, funcionales, biomarcadores y Cp de omalizumab. Asimismo, se realizó un análisis de coste-efectividad para evaluar el impacto económico de esta estrategia. En paralelo, en el laboratorio se intentó desarrollar y validar un inmunoensayo propio para la cuantificación de niveles de benralizumab y mepolizumab, mediante un protocolo de ELISA indirecto.

Un total de 25 pacientes fueron incluidos en el ensayo, de los cuales tres fueron excluidos. No se registraron exacerbaciones atribuibles a la reducción de dosis. Los resultados mostraron estabilidad clínica y funcional a los 12 meses, mantenida también a los 24 meses en el 44% de los pacientes que habían alcanzado esa fase en el momento del análisis, dado que el estudio continúa en curso. Los niveles de IgE total y FcεRI permanecieron estables. Se observó que los pacientes con dosis iniciales más altas presentaban Cp superiores al inicio; sin embargo, tras la reducción de dosis, las

RESUMEN

Cp tendieron a converger, alcanzando un rango similar en toda la cohorte. El análisis de coste-efectividad evidenció un ahorro medio por paciente en el coste sanitario total de 3.123 €/año en las 48 semanas, que alcanzaba 7.522 €/año en la semana 52. En cuanto al coste de omalizumab, se obtuvo un ahorro medio de 5.211 €/año por paciente a las 48 semanas y de 6.458 €/año a las 52.

Se realizaron 65 ensayos experimentales para el desarrollo de los inmunoensayos, sin lograrse la validación ni del ELISA de benralizumab ni del de mepolizumab. Durante la optimización se probaron también formatos tipo *sandwich* y un kit comercial, sin obtener resultados reproducibles. La especificidad del anticuerpo secundario se identificó como un posible factor determinante.

En conjunto, esta tesis reflejó que una reducción escalonada de la dosis de omalizumab permitió mantener el control clínico, funcional y de biomarcadores durante dos años de seguimiento, demostrando además ser una estrategia coste-efectiva. Asimismo, se observó que, en pacientes con dosis iniciales elevadas, las Cp estaban muy por encima de las alcanzadas al final del estudio. Aunque no se logró desarrollar los ELISA para benralizumab y mepolizumab, la investigación permitió identificar factores clave que pueden guiar futuros experimentos.

Finalmente, los resultados obtenidos constituyen un punto de partida para reflexionar sobre la optimización de los biológicos en asma, sugiriendo que la individualización inicial podría apoyarse en criterios clínicos, biomarcadores y niveles plasmáticos del fármaco.

ABSTRACT

ABSTRACT

Asthma, an immune-mediated, dynamic, and heterogeneous disease, is the fourth most prevalent chronic condition worldwide. A deeper understanding of its pathophysiology has enabled the development of more targeted treatments, such as monoclonal antibodies. These drugs exhibit complex pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, with significant inter- and intra-individual variability, also influenced by disease progression. This combination of factors has driven research into dosing optimization strategies, and even treatment discontinuation, an approach already well established in other immune-mediated diseases. Optimization, whether guided by clinical criteria or by immunoassays that objectively quantify plasma concentrations (Cp), is considered a key strategy for the more efficient use of these treatments.

The work presented in this thesis involved two complementary studies. The first was a multicenter randomized clinical trial (OPT-OMA-ASTHMA), which evaluated a stepwise dose-reduction protocol for omalizumab based on patient clinical status. The dose was progressively reduced in one or two 25% steps separated by 6 months, with a maximum possible reduction of 50% at 48 weeks, followed by an additional 52 weeks of follow-up. Clinical and functional variables, biomarkers, and omalizumab Cp were monitored, and a cost-effectiveness analysis was performed to assess the economic impact of this strategy. The second study was a laboratory-based project focused on the development and validation of an in-house immunoassay for the quantification of benralizumab and mepolizumab levels using an indirect ELISA protocol.

A total of 25 patients were enrolled in the clinical trial; three were excluded from the final analysis. No exacerbations attributable to dose reduction were recorded. The results showed clinical and functional stability at 12 months, which was also maintained at 24 months in 44% of patients who had reached that stage at the time of analysis, as the study is still ongoing. Total IgE and FcεRI levels remained stable. Patients with higher initial doses showed higher Cp at baseline; however, after dose reduction, Cp values tended to converge, reaching a similar range across the cohort. The cost-effectiveness analysis revealed an average savings per patient in total healthcare costs of €3,123 E/year at 48 weeks, reaching €7,522/year at week 52. Regarding omalizumab costs, the mean savings were €5,211/year per patient at 48 weeks and €6,458/year at 52 weeks.

ABSTRACT

Taken together, the findings of this thesis indicate that a gradual reduction of omalizumab dosing can maintain clinical, functional, and biomarker control over a two-year follow-up period, while also representing a cost-effective approach. Moreover, patients who started with higher initial doses exhibited markedly elevated Cp values at baseline, which converged toward similar levels across the cohort after dose adjustment. Although the ELISAs for benralizumab and mepolizumab could not be fully validated, the work identified critical factors that may inform and improve the design of future assays.

In conclusion, the results provide a foundation for rethinking biologic optimization in asthma, suggesting that initial treatment individualization could be guided by a combination of clinical criteria, biomarkers, and drug plasma levels.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Asma

1.1.1. Definición y prevalencia

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por una obstrucción variable y generalmente reversible del flujo aéreo. Como respuesta a múltiples estímulos, se induce hiperreactividad bronquial y episodios de broncoconstricción (1,2). Se trata de la 4ª enfermedad crónica más prevalente a nivel mundial y afecta a personas de todas las edades. En 2019 se estimó que había aproximadamente 262 millones de personas asmáticas en el mundo (3). En las últimas décadas se ha observado un aumento progresivo de su prevalencia, alcanzando cifras de alrededor de 28 millones de personas en Estados Unidos (4).

En el contexto Europeo, un estudio multicéntrico estimó que la prevalencia del asma diagnosticado en adultos en los cinco principales países de Europa (Reino Unido, Alemania, Francia, Italia y España) es de 6,7% (95% CI: 6.5–6.9%) (5).

En España, la prevalencia de asma diagnosticado en adultos se sitúa en torno al 6,3%, con mayor afectación en mujeres (6,8%) que en hombres (5,7%) según los datos reportados en Cataluña (6). Dentro de esta población, se estima que entre un 5% y un 10% de los pacientes presentan formas graves de la enfermedad, lo que equivale aproximadamente a 377.000 personas afectadas en el país (7). Estas formas graves se caracterizan por un deterioro significativo de la función pulmonar y dificultades para alcanzar un control clínico adecuado (7,8).

Esta falta de control se asocia además con un incremento de comorbilidades, muchas de ellas derivadas del uso prolongado de glucocorticoides orales (GCO). Este hecho conlleva un impacto sustancial sobre la calidad de vida, así como un riesgo elevado de desarrollar multimorbilidad (9,10).

1.1.2. Fisiopatología

El inicio del asma puede situarse en una base de susceptibilidad genética, sobre la cuál diversos factores ambientales como alérgenos inhalados, virus, bacterias, polvo, polen, humo de tabaco o incluso una microbiota alterada, interactúan con el epitelio bronquial, desencadenando una respuesta inmunológica anómala (11).

Existen dos grandes fenotipos de asma según el perfil inmunológico subyacente, los llamados T2 (o T2 alto) y no T2 (o T2 bajo) (Figura 1). El fenotipo T2 se caracteriza por una

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

respuesta inmunitaria mediada por células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) o linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2), a través de mecanismos innatos o adaptativos, respectivamente (2). Esta activación conduce a la liberación de citoquinas como la interleucina 4 (IL-4), la IL-5 y la IL-13, responsables de la inflamación eosinofílica propia del asma T2 (12).

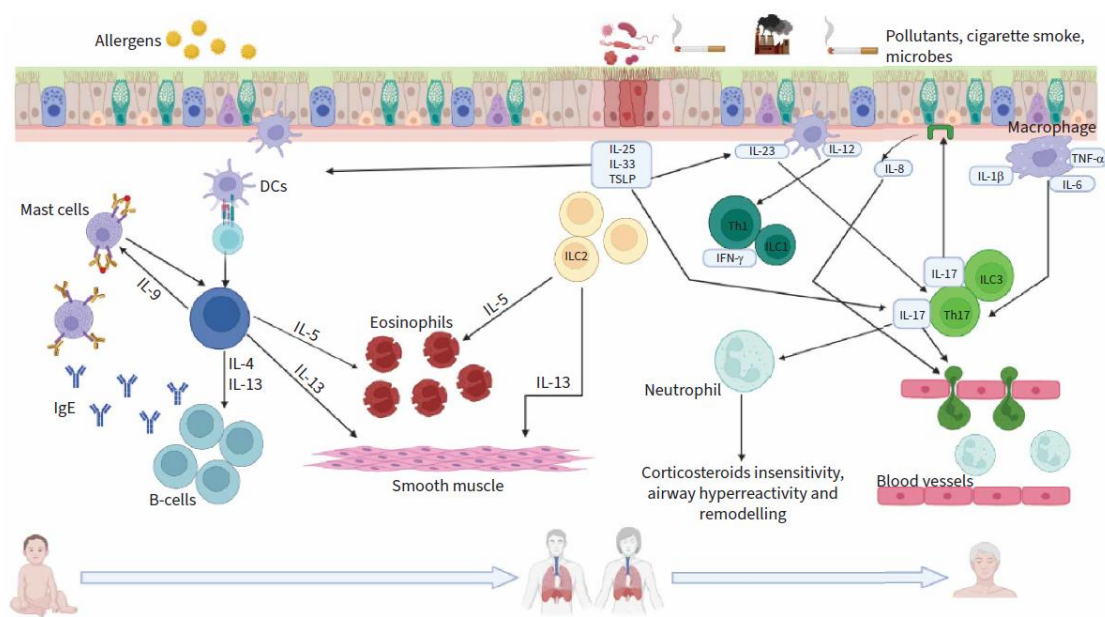


Figura 1. Vías inflamatorias T2 y no T2 en el asma.

Esquema representativo de las vías inflamatorias T2 (T2 alto) y no T2 (T2 bajo) en el asma, mediadas respectivamente por alarminas y por respuestas neutrofilicas.

Fuente: Ricciardolo FLM *et al.* *Phenotype overlap in the natural history of asthma*. Eur Respir Rev. 2023;32(168). DOI:10.1183/16000617.0201-2022 (13).

En los últimos años, se ha hablado de la participación de unas citoquinas derivadas del epitelio que actúan como reguladoras clave de las respuestas inmunes en el asma T2, las alarminas (linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-33 y la IL-25). Se liberan ante agresiones ambientales (patógenos, alérgenos, contaminantes), desencadenando una cascada inflamatoria (14) (Figura 2).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

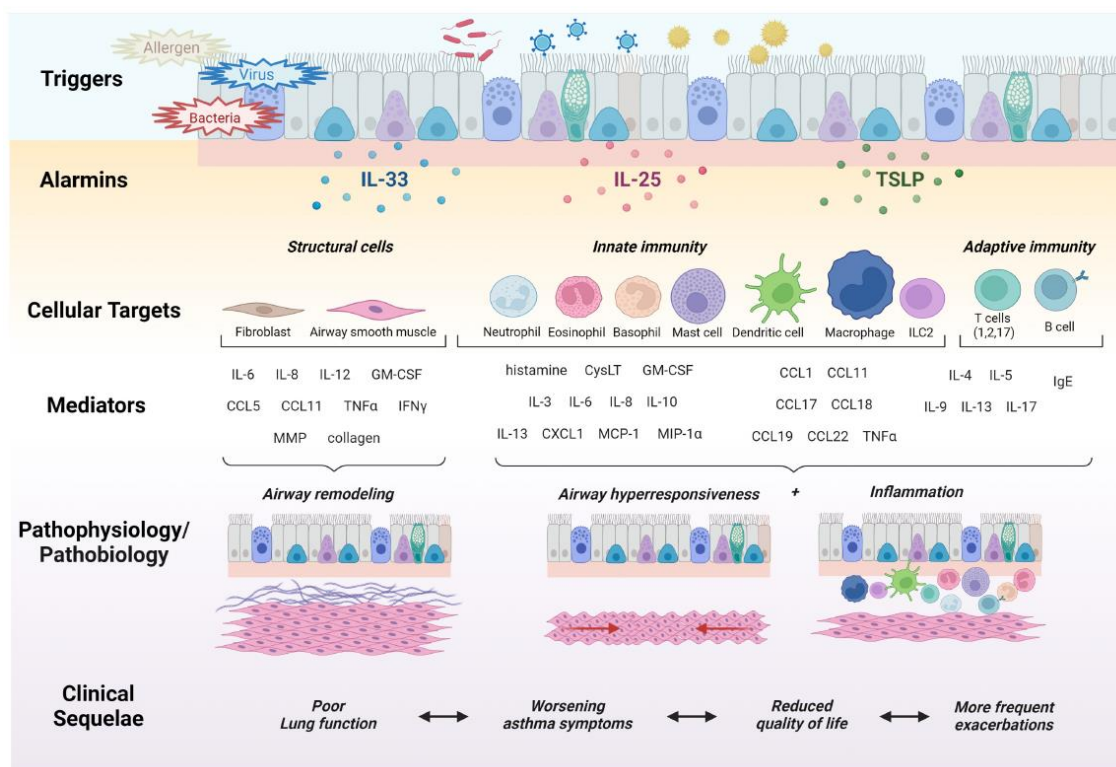


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de las alarminas en el asma.

Las alarminas liberadas por el epitelio bronquial actúan sobre células estructurales, inmunidad innata y adaptativa, favoreciendo la inflamación, la hiperreactividad y la remodelación de la vía aérea.

Fuente: Gauvreau GM *et al.* *Sounding the alarmins-The role of alarmin cytokines in asthma.* Allergy. 2023;78(2). DOI:10.1111/all.15609 (15).

Por otra parte, en el fenotipo no T2, comprende todas las formas de asma que carecen de los rasgos distintivos del asma T2 alto, entre ellos puede distinguir paugranulocítico, neutrofílico y mixto T1-T2 (neutrofílico y eosinofílico). Las vías inmunitarias T1 y T3 desempeñan un papel central en la fisiopatogenia del asma T2 bajo (13).

Se estima que entre el 70% y el 80% de los pacientes con AG presentan inflamación T2 (16). En el subgrupo de pacientes con asma grave no controlada (AGNC), el estudio BRAVO-1 reporta una prevalencia de T2 del 96%, constituyendo un hallazgo pionero aún no registrado en la literatura (9). La prevalencia de inflamación alérgica se sitúa en torno al 60% (17), mientras que el fenotipo eosinofílico puro está presente en aproximadamente el 50% de pacientes con asma moderada-severa (18).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

En los siguientes apartados se describen las principales vías inmunológicas implicadas en la inflamación T2, que representa el eje central de este trabajo. Se destacará el papel de la IgE y la IL-5 como mediadores clave en los principales endotipos asmáticos (alérgico y eosinofílico). Finalmente, se abordará cómo la activación simultánea de estas vías puede dar lugar a fenotipos eosinofílicos mixtos, cada vez más reconocidos en la práctica clínica por su mayor complejidad diagnóstica y terapéutica.

1.1.2.1. Asma alérgica (mediada por vía IgE)

La patogénesis mediada por IgE activa la respuesta inmunológica mediante su interacción con sus receptores específicos en células efectoras. Principalmente, la IgE se une al receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI), encontrado principalmente en la superficie de mastocitos, basófilos y otras células inmunes, y al receptor de baja afinidad para IgE (FcεRII), que puede estar en forma soluble o anclado a membrana. La unión del alérgeno con la IgE induce la activación celular y una retroalimentación positiva que incrementa la expresión de los receptores FcεRI, existiendo una correlación entre los niveles séricos de IgE y la densidad de estos receptores (18). Además, la unión de IgE a FcεRI contribuye a estabilizarla en circulación, ya que la IgE permanece ligada al receptor durante varias semanas, mientras que la IgE libre en plasma es de vida corta (2–3 días) (19).

Tras la primera exposición al alérgeno, este es captado y procesado por células presentadoras de antígeno, que lo presentan a linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) (Figura 3). La activación de este eje inmune induce la producción de citoquinas, principalmente IL-4 e IL-13, que promueven el cambio de isotipo en linfocitos B, con la consiguiente síntesis de IgE específica frente al alérgeno. Esta IgE se une con alta afinidad a los receptores FcεRI de mastocitos y basófilos, de modo que el individuo queda sensibilizado (20).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

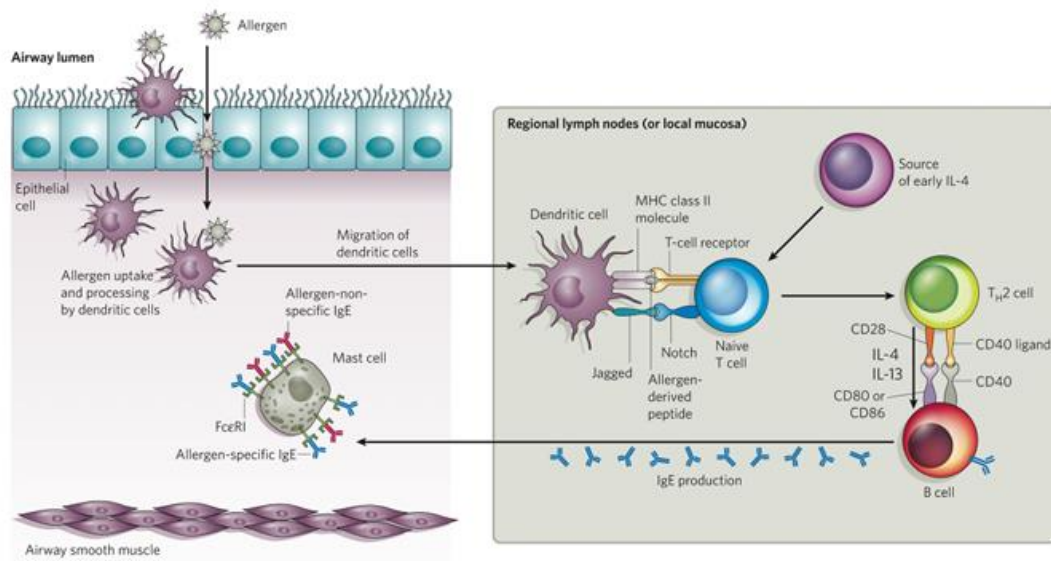


Figura 3. Proceso de sensibilización a alérgenos en el epitelio bronquial.

Fuente: Galli SJ *et al.* *The development of allergic inflammation.* Nature. 2008. DOI:10.1038/nature07204 (20).

En exposiciones posteriores al mismo alérgeno, se desencadena de inmediato la **fase temprana** de la reacción alérgica (Figura 4). En individuos previamente sensibilizados, el alérgeno se une de forma cruzada (cross-linking) a dos moléculas de IgE específicas fijadas al receptor FcεRI en la superficie de basófilos y mastocitos, provocando su activación y desgranulación. Como consecuencia, se liberan mediadores proinflamatorios como histamina, leucotrienos y prostaglandinas, responsables de la broncoconstricción, el aumento de la permeabilidad vascular, la hipersecreción de moco, la contracción del músculo liso bronquial, así como del reclutamiento y activación de eosinófilos (18).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

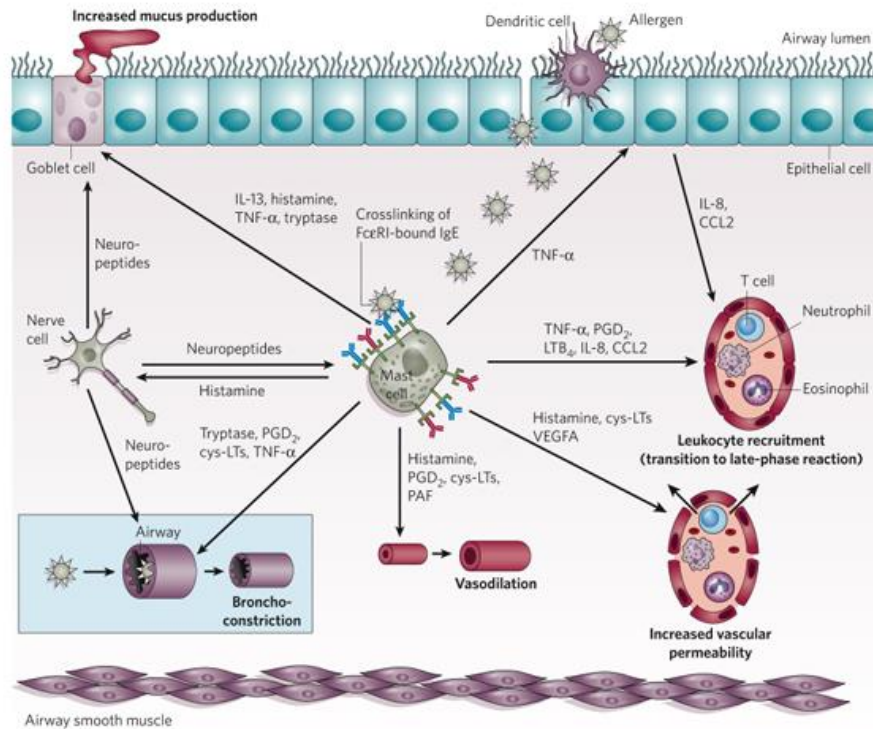


Figura 4. Fase temprana de la reacción alérgica mediada por IgE en el asma.

Fuente: Galli SJ *et al.* *The development of allergic inflammation.* Nature. 2008. DOI:10.1038/nature07204 (20).

La **fase tardía** se manifiesta entre 4 y 6 horas después de la exposición al alérgeno. En esta fase, se produce la infiltración del tejido inflamado por linfocitos Th2, eosinófilos, mastocitos y basófilos. Las células dendríticas captan el antígeno y lo presentan a los linfocitos CD4+, en particular a los Th2, que expresan receptores específicos para dicho antígeno (TCR). Estos linfocitos Th2 liberan citoquinas clave en la inflamación tipo 2: IL-4, IL-5 e IL-13. La IL-4 induce el cambio de isotipo en los linfocitos B para la producción de IgE. Por su parte, la IL-5 promueve el reclutamiento, activación y supervivencia de eosinófilos, efecto que se ve potenciado por la unión de IgE al receptor FcεRI de estas células, así como por mediadores como la prostaglandina D₂ (PgD₂) liberada por mastocitos activados. Además, la IL-13 contribuye de forma indirecta al reclutamiento eosinofílico mediante la inducción de eotaxinas, que facilitan su migración al tejido inflamado. En conjunto, estas citoquinas amplifican la inflamación y promueven alteraciones estructurales persistentes en el tejido bronquial, perpetuando el proceso inflamatorio (18,21).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

Las alarminas están implicadas también en esta respuesta alérgica ya que su liberación por las células epiteliales en respuesta al alérgeno impulsa la activación de mastocitos y basófilos, así como la producción de IgE. La TSLP en concreto participa en la iniciación de las respuestas asmáticas inducidas por alérgenos (14).

Adicionalmente, se ha observado la IgE está implicada también en el remodelado bronquial, aumentando la producción de componentes de la matriz extracelular, como colágeno y fibronectina en el músculo liso. Este fenómeno puede ocurrir independientemente de la interacción con el alérgeno (18). Este efecto está mediado por la unión de IgE a sus receptores de alta y baja afinidad, expresados en las células del músculo liso, lo que activa vías de señalización intracelular responsables de la proliferación celular y de la síntesis aumentada de componentes de la matriz extracelular (22).

Así, el endotipo alérgico (Figura 5) se caracteriza por la sensibilización a alérgenos específicos y una inflamación crónica impulsada por niveles séricos elevados de IgE, en la que predominan mecanismos mediados por mastocitos, basófilos y citoquinas T2 (12).

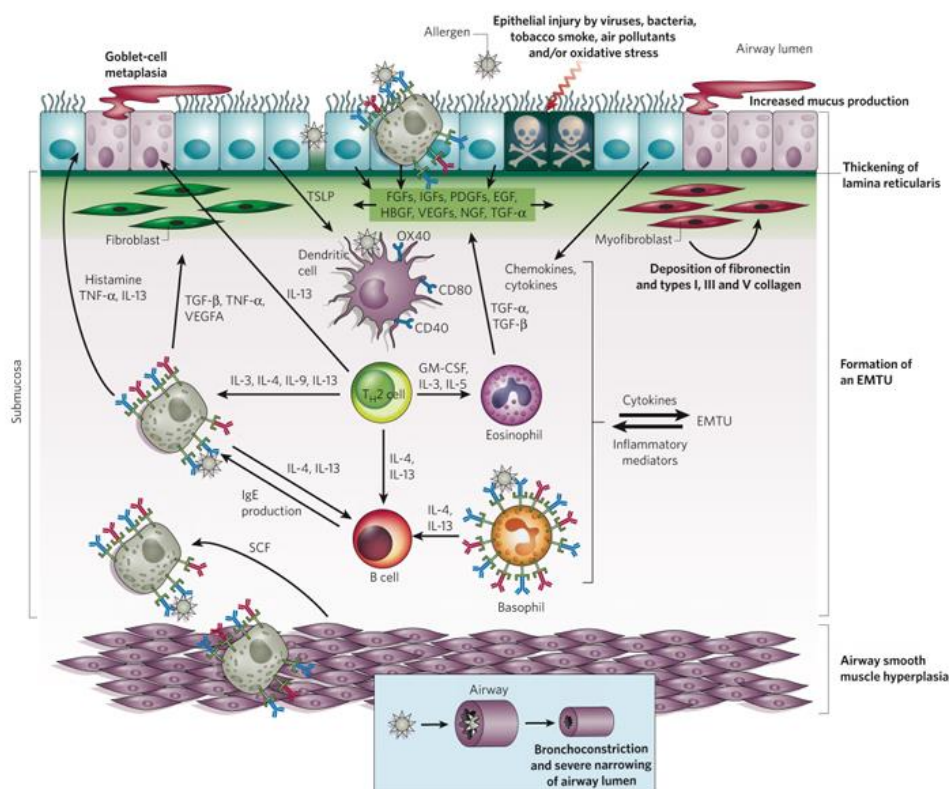


Figura 5. Vía fisiopatológica de la IgE en asma.

Fuente: Galli SJ *et al.* *The development of allergic inflammation.* Nature. 2008; DOI:10.1038/nature07204 (20).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

1.1.2.2. Asma eosinofílica (mediada por vía IL-5)

La IL-5 constituye otro eje fundamental en la inflamación T2 (Figura 6). Esta citoquina es producida principalmente por linfocitos ILC2 e Th2, así como por mastocitos y eosinófilos, y ejerce su acción a través del receptor específico (IL-5R α), expresado predominantemente en eosinófilos, aunque también presente en mastocitos, basófilos, ILC2, células plasmáticas, células epiteliales de las vías respiratorias, fibroblastos pulmonares e incluso en neutrófilos en determinadas condiciones inflamatorias. La principal función de la IL-5 es favorecer la proliferación y maduración de los eosinófilos en la médula ósea, su reclutamiento hacia los tejidos periféricos, su activación funcional y la prolongación de su supervivencia (23).

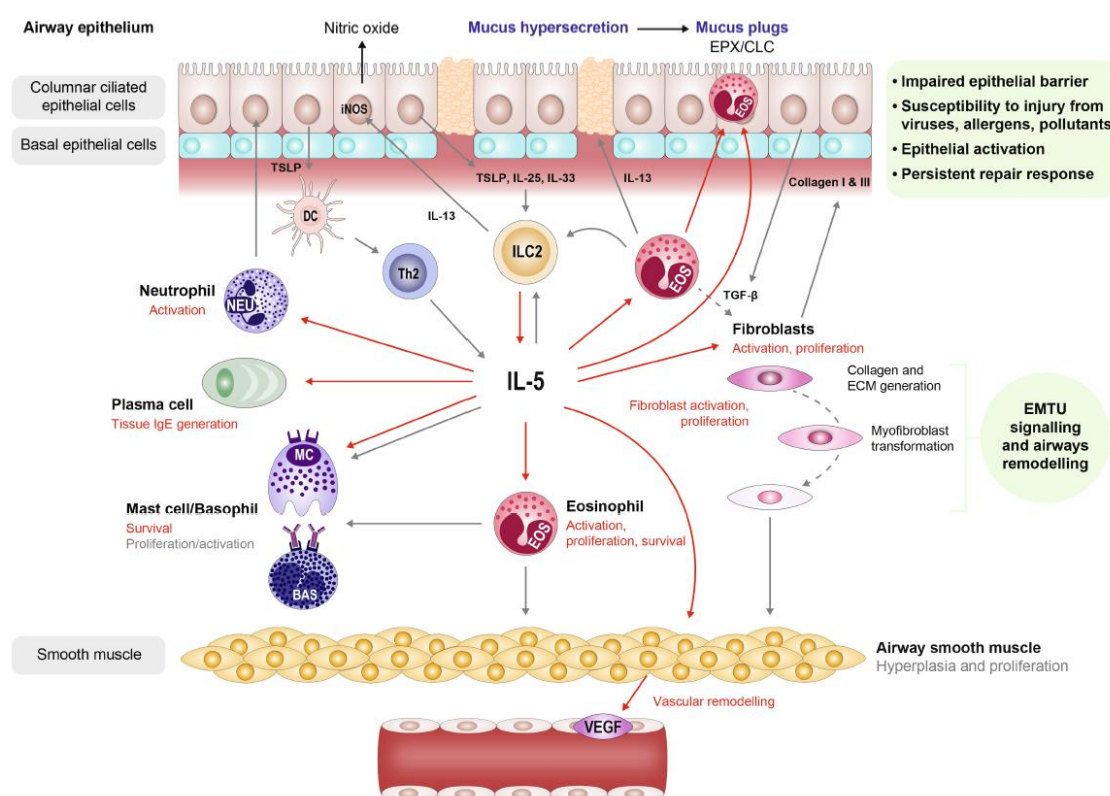


Figura 6. Papel central de la IL-5 en la inflamación T2 del asma.

IL-5 es una citoquina clave en la inflamación T2, con efectos directos e indirectos sobre distintas células inmunitarias según la expresión de IL-5R.

Flechas rojas indican efectos directos; flechas grises, efectos indirectos.

Fuente: Buchheit KM *et al.* *Interleukin-5 as a pleiotropic cytokine orchestrating airway type 2 inflammation: Effects on and beyond eosinophils.* Allergy. 2024. DOI:10.1111/all.16303 (24).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

En este fenotipo, las alarminas son también claves en la inflamación, facilitando y perpetuando la liberación de citoquinas T2. La TSLP en concreto, estimula la diferenciación de eosinófilos y previene su apoptosis, contribuyendo a la acumulación de estas células en las vías respiratorias (14,15) (Figura 7).

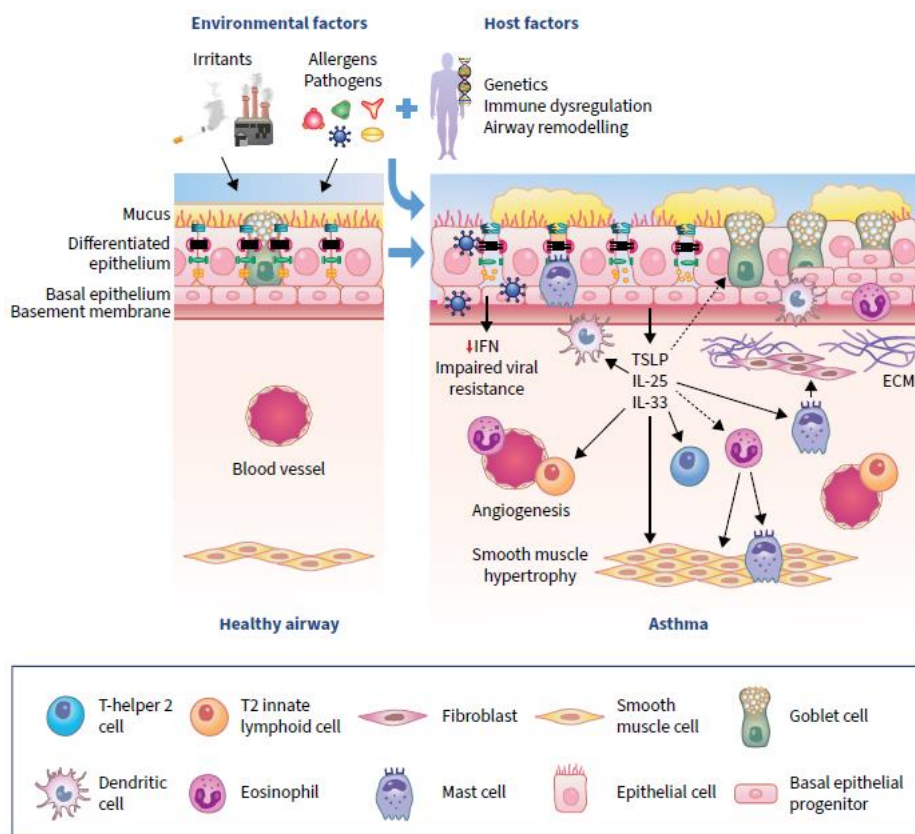


Figura 7. Epitelio de la vía aérea como iniciador de la inflamación eosinofílica.

El epitelio respiratorio actúa como barrera física y como regulador de la respuesta inmune.

Fuente: Russell RJ *et al.* *The airway epithelium: an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma.* Eur Respir J. 2024. DOI:10.1183/13993003.01397-2023 (11).

Respecto al remodelado bronquial, la IL-5 aumenta la permeabilidad epitelial y activa los fibroblastos, lo que puede agravar el daño estructural característico del asma eosinofílica (21,23).

Por lo tanto, en el asma eosinofílico la inflamación puede desarrollarse en ausencia de una sensibilización específica. Diversos estímulos nocivos, como infecciones virales, exposición a contaminantes u otros factores ambientales, inducen la activación de las células epiteliales de la vía aérea, con la consecuente liberación de alarminas. Estas

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

citoquinas epiteliales activan principalmente a las ILC2, que a su vez promueven la producción de IL-5 y otras citoquinas tipo 2, desencadenando la respuesta inflamatoria característica de este fenotipo asmático (12,15).

1.1.2.3. Fenotipo eosinofílico mixto (superposición de vías T2)

Tal como se ha descrito en los apartados previos, el asma T2 puede desarrollarse a través de distintas vías inmunológicas, principalmente mediadas por IgE (alérgica) o por citoquinas como la IL-5 (eosinofílica). Sin embargo, especialmente en pacientes alérgicos, estas vías pueden coexistir, dando lugar a un fenotipo eosinofílico mixto, caracterizado por la activación simultánea de ambos mecanismos inflamatorios (Figura 8 y Figura 9). Esta situación se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes con AGNC (17,21,25,26).

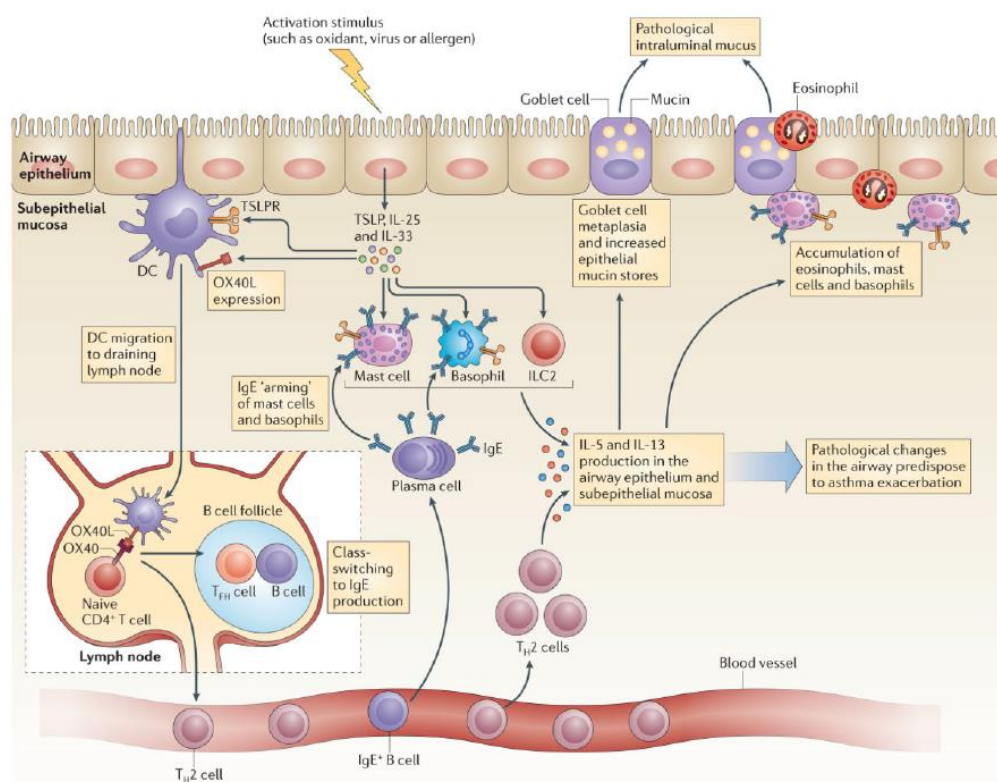


Figura 8. Respuesta inmunitaria T2 en el asma: activación mediada por IgE e IL-5.

En el fenotipo mixto de asma T2, la IgE favorece la activación de mastocitos y basófilos, mientras que IL-5 promueve la diferenciación y supervivencia de eosinófilos. Ambos mecanismos contribuyen a la inflamación crónica de la vía aérea.

Fuente: Fahy J V. *Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many*. Nat Rev Immunol. 2015. DOI: 10.1038/nri3786 (27).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

El fenotipo eosinofílico mixto se ha asociado con formas más graves de la enfermedad, una mayor carga sintomática y una respuesta más variable al tratamiento biológico, lo que subraya la importancia de enfoques terapéuticos personalizados (17).

En el caso del asma alérgico eosinofílico, predominan las respuestas Th2 frente a alérgenos específicos, con una producción elevada de IgE y citoquinas como IL-5, que favorecen la activación de eosinófilos. En este contexto, el eosinófilo emerge como una célula clave de la respuesta inflamatoria, común a ambas vías. Tras su activación, su infiltración en el tejido puede producirse entre 8 y 24 horas después de la exposición al estímulo inflamatorio y mantenerse durante un período de 3 a 8 días (12,21).

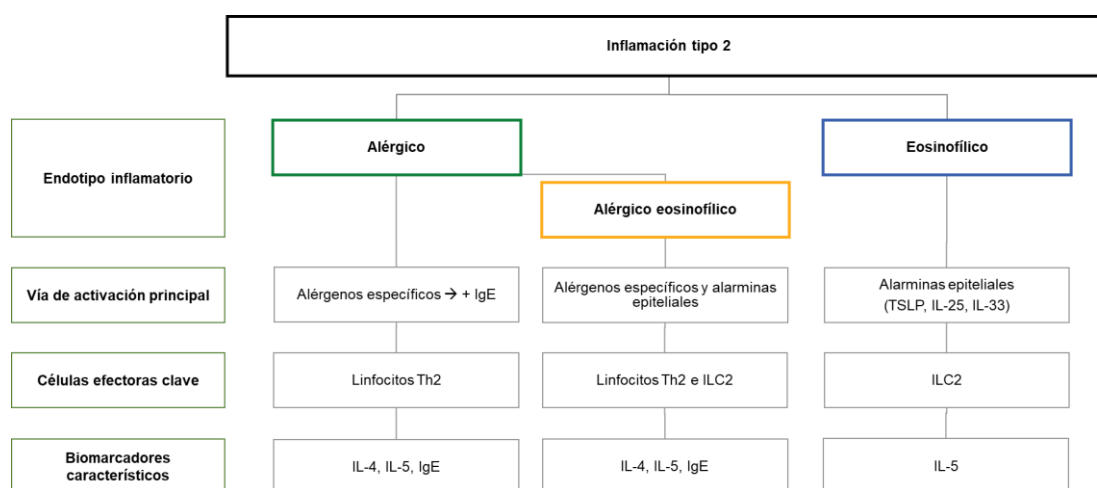


Figura 9. Representación esquemática de los principales mecanismos implicados en la inflamación tipo 2 eosinofílica.

IL: interleucina, ILC2: células linfoides innatas tipo 2, IG: inmunoglobulina, TSLP: linfopoyetina estromal tímica, +: activación.

Elaboración propia a partir de (28,29).

La activación de los eosinófilos conlleva a su desgranulación, con la liberación de leucotrienos, proteínas citotóxicas como la proteína catiónica eosinofílica y la peroxidasa eosinofílica, así como diversos mediadores proinflamatorios. Todos ellos inducen daño epitelial, aumento de la permeabilidad vascular y broncoconstricción, estimulando a su vez la activación de otras ILC2, estableciendo un bucle de retroalimentación positiva que amplifica y cronifica la inflamación. Esta respuesta inflamatoria sostenida contribuye no solo a la aparición de exacerbaciones, sino también al remodelado estructural de la vía aérea a largo plazo (12,30,31).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

Desde el punto de vista terapéutico, la identificación de mecanismos comunes entre los distintos endotipos del asma ha permitido identificar dianas terapéuticas compartidas (30), que se abordarán en detalle en el apartado de estrategias terapéuticas.

1.1.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los síntomas más característicos del asma son disnea, tos, sibilancias, opresión torácica e hipersecreción mucosa (2). A nivel estructural, se observa una alteración del epitelio bronquial y de los distintos tipos celulares que lo componen (células ciliadas, caliciformes y basales, entre otras), lo que conlleva engrosamiento de la membrana basal, fibrosis subepitelial y proliferación y aumento de la masa del músculo liso. Este conjunto de cambios se conoce como remodelación de la vía aérea (Figura 10). Tanto la inflamación como la remodelación se retroalimentan, perpetuando el carácter crónico del asma (11).

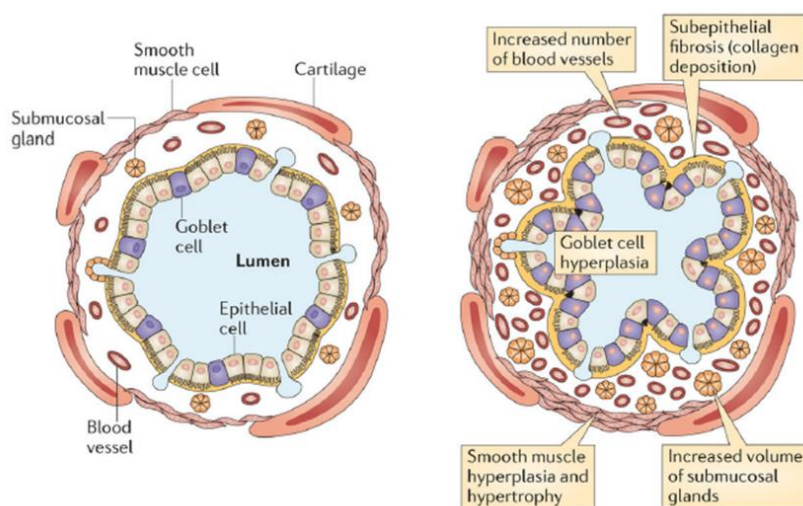


Figura 10. Remodelación de la vía aérea en el asma T2.

La inflamación T2 induce cambios estructurales en la vía aérea, tales como engrosamiento de la pared o hiperplasia del músculo liso, que favorecen el estrechamiento bronquial.

Fuente: Fahy J V. *Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many*. Nat Rev Immunol. 2015. DOI: 10.1038/nri3786 (27).

El diagnóstico del asma se basa en la presencia de síntomas clínicos característicos, fluctuantes en el tiempo y en intensidad, asociados a una obstrucción variable del flujo aéreo. Esta obstrucción se confirma mediante pruebas funcionales respiratorias, principalmente la espirometría, que suele evidenciar una relación FEV_1/FVC reducida ($<0,8$ en adultos), donde FEV_1 corresponde al volumen espiratorio forzado en el primer segundo

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

y FVC al volumen espiratorio forzado total; y una mejoría significativa del FEV₁ tras la administración de un broncodilatador (incremento $\geq 12\%$ y ≥ 200 mL) (1).

La fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) constituye una herramienta útil en el diagnóstico del asma asociado a inflamación T2. Su valor es especialmente relevante en pacientes que presentan síntomas compatibles con asma, pero sin alteraciones evidentes en las pruebas funcionales respiratorias. De acuerdo con la evidencia reciente, un valor de FE_{NO} superior a 40 ppb se considera indicativo de inflamación T2 y apoya el diagnóstico de asma (1).

Una vez establecido el diagnóstico, es imprescindible realizar una evaluación diferencial para descartar otras patologías que pueden presentar síntomas respiratorios similares, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia cardíaca, la disfunción de cuerdas vocales o las bronquiectasias (1).

Por otra parte, el asma es una enfermedad dinámica que requiere una reevaluación periódica del control clínico y funcional, y en este sentido se clasifica como controlado, parcialmente controlado o no controlado (ver Tabla 1). Las principales guías de práctica clínica, como GINA y GEMA, definen el control de la enfermedad como un concepto dual, que incluye tanto la situación actual del paciente como su riesgo futuro (32). Concretamente, se define mediante los siguientes parámetros: control de síntomas, número de exacerbaciones, la necesidad de GCS, las visitas a urgencias o ingresos hospitalarios y pérdida de la función pulmonar (1,33).

El control de síntomas es el grado en que las manifestaciones clínicas de la enfermedad se mantienen ausentes o reducidas al mínimo mediante un tratamiento adecuado. Este concepto abarca tanto la presencia de síntomas diurnos y nocturnos, la necesidad de medicación de rescate o la frecuencia de exacerbaciones. Se considera que el asma no está controlada cuando se detectan tres o más de estos criterios (ver Tabla 1) (1).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

Tabla 1. Clasificación control del asma.

Características	CONTROL DEL ASMA		
	Bueno (cumplir todos)	Parcial (cumplir 1)	Malo
Síntomas, Diurnos Nocturnos	0 ó ≤2 días/mes 0	>2 días/mes >1	≥ 3 características del control parcial
Exacerbaciones	0	≥ 1/año	
Medicación de rescate	0 ó ≤ 2 días/mes	>2 días/mes	
Limitación actividad	Ninguna	Cualquiera	
Función pulmonar (respecto al mejor valor personal)	≥ 80%	<80%	

Fuente: GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.5. 2025 (1).

La gravedad del asma, no se determina únicamente por la intensidad de los síntomas, sino por el nivel de tratamiento necesario para lograr y mantener un buen control (1). Cuando un paciente precisa recibir un tratamiento combinado que incluye glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis altas (valores ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{día}$ de budesonida o equivalentes), β -agonistas de acción prolongada (LABA) y/o antimuscarínico de acción prolongada (LAMA), o bien el uso continuado de glucocorticoides sistémicos (GCS), para alcanzar el control clínico o prevenir exacerbaciones, se clasifica como asma grave (AG). Si a pesar de recibir este tratamiento, no se logra el control de la enfermedad, se clasificará como AGNC (1,32).

1.1.3.1. Biomarcadores

En la práctica clínica, la caracterización del tipo de inflamación subyacente mediante biomarcadores permite fenotipar a los pacientes e individualizar el tratamiento especialmente importante en el AGNC. En el asma T2, los biomarcadores más relevantes son el recuento de eosinófilos en sangre y/o esputo inducido, FE_{NO} , los niveles de IgE específica y/o la presencia de sensibilización alérgica confirmada por prueba cutánea. Estos parámetros reflejan diferentes vías inflamatorias y permiten identificar los principales endotipos del asma grave (9,21,26,34,35).

Los eosinófilos reflejan la actividad de citoquinas como la IL-4 o IL-5 que son claves en la inflamación T2. Niveles altos se han correlacionado con mayor frecuencia de exacerbaciones y peor control de la enfermedad (35). Actualmente se dispone dos métodos de medición: en sangre (más accesible y utilizado en práctica clínica habitual) o en esputo inducido (considerado como la prueba de referencia para evaluar inflamación eosinofílica de la vía aérea) (1).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

El FE_{NO} es un biomarcador de inflamación T2. Los niveles elevados se asocian con la activación del epitelio bronquial mediada por citoquinas como IL-4, IL-5 o IL-13. La producción de óxido nítrico (NO) se debe a la inducción de la enzima óxido nítrico sintetasa. Cuya regulación está principalmente influida por la IL-13 (36). De acuerdo con las guías de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) (37), los valores de FE_{NO} se clasifican en :alto (>50 ppb), intermedio (25-50 ppb) o bajo (<25 ppb).

Aunque la IgE total se ha empleado como biomarcador diagnóstico (IgE $\geq$ 75 UI) y aún figura en algunas guías (1), su valor es limitado cuando se interpreta de forma aislada (25,38,39). La presencia de IgE específica frente a alérgenos clínicamente relevantes, añadido a síntomas tras la exposición, permite un diagnóstico preciso de asma alérgico (1,40).

Las guías clínicas nacionales e internacionales (como GEMA y GINA) proponen los siguientes puntos de corte para definir la inflamación T2: eosinófilos en sangre $\geq$ 300cél/s/ μ L en el último año, $FE_{NO} \geq$ 20–25 ppb, y eosinofilia en esputo $\geq$ 2% (1,34,41).

La siguiente Tabla 2 resume las características más relevantes de la inflamación T2 y sus endotipos más representativos:

Tabla 2. Biomarcadores asociados a inflamación T2 y sus endotipos predominantes.

	Asma alérgico	Asma eosinofílico
Eosinófilos en sangre	Pueden estar elevados, variable	Elevados: > 300 células/ μ L
Eosinófilos en esputo	Pueden estar elevados, menos específico, variable según el momento y la exposición al alérgeno	Elevados: $\geq$ 2-3%
FE_{NO}	Elevados habitualmente: $\geq$ 20-25 ppb; suele correlacionar con exposición a alérgenos	Elevado: $\geq$ 25 ppb
IgE total	Elevada	Alta o normal
IgE específica	$\geq$ 0,35 kUa/L	Alta o normal
Sensibilización alérgica (prueba cutánea)	Positiva	Negativo

cél/s: células; FE_{NO} : fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; ppb: partes por billón.

Elaboración propia a partir de (26,34).

Por tanto, los biomarcadores desempeñan una doble función: por un lado, permiten identificar la presencia de inflamación T2; por otro, orientan la selección del tratamiento y ayudan a predecir su posible efectividad. No obstante, los valores de referencia varían en función del objetivo clínico planteado: diagnosticar la inflamación, estratificar riesgo o

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

indicar un tratamiento biológico (1). Este aspecto se desarrollará con mayor detalle en los apartados dedicados a la evolución y al tratamiento biológico.

Además, la superposición de biomarcadores inflamatorios en asma grave constituye un hallazgo frecuente. De hecho, datos procedentes de un registro internacional indican que más del 80% de los pacientes con asma grave que presentaban un biomarcador elevado, mostraban, además, al menos otro biomarcador concomitante. Este fenómeno subraya la importancia de una interpretación integrada, que combine de manera sistemática los parámetros clínicos, analíticos y funcionales (25,26,34).

1.1.4. Seguimiento y monitorización

El seguimiento se realiza evaluando parámetros clínicos y funcionales. Los síntomas se pueden valorar mediante cuestionarios validados, como el Asthma Control Test (ACT) (ver 10.1. Anexo). Esta herramienta permite cuantificar la frecuencia de síntomas diurnos y nocturnos, la necesidad de medicación de rescate y el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida. Por otra parte, la función pulmonar se evalúa mediante espirometría, siendo el FEV₁ el parámetro de referencia para monitorizar la progresión de la enfermedad (1).

Esta interpretación conjunta permite obtener una visión de la evolución de la enfermedad (42). De esta manera, se define el asma mal controlado cuando se cumple al menos uno de los siguientes criterios: ACT<20; ≥ 2 exacerbaciones moderadas o necesidad de ≥ 2 ciclos de GCO en el último año; ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el mismo período; o limitación crónica (FEV₁< 80%) tras la optimización del tratamiento en pacientes cuyo mejor FEV₁ fue previamente superior al 80% (1).

Por otro lado, los biomarcadores suponen también una herramienta para el seguimiento del paciente asmático, ya que permiten monitorizar la respuesta, ajustar el tratamiento y anticipar el riesgo de eventos futuros, incluso en pacientes con buen control clínico. La medición del FE_{NO}, en particular, es útil como marcador de respuesta a los corticosteroides inhalados (GCI), como señal de adherencia terapéutica, y sus valores elevados se han asociado con mayor riesgo de exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar (12,32,35,43,44).

En pacientes corticodependientes, la dosis diaria necesaria de corticosteroides sistémicos también puede considerarse un indicador indirecto de carga inflamatoria y de respuesta terapéutica (32).

En los últimos años, se ha adoptado desde otras enfermedades inmunológicas un nuevo paradigma en el abordaje del asma: el concepto de **remisión**. Antes de la

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

introducción de las terapias biológicas, este objetivo se consideraba inalcanzable; sin embargo, la respuesta a estos tratamientos ha permitido replantear la posibilidad de alcanzar una situación de inactividad clínica. La remisión del asma se define como la ausencia de actividad de la enfermedad y puede clasificarse en dos formas (1,45,46):

- Remisión clínica: ausencia de síntomas y exacerbaciones, con estabilización de la función pulmonar durante al menos 12 meses.
- Remisión completa: incluye los criterios anteriores, sumando la ausencia de hiperrespuesta bronquial y de inflamación de las vías respiratorias durante al menos 3 años.

Esta definición fue propuesta inicialmente por Menzies-Gow A *et al.* (47), aunque diferentes sociedades científicas han introducido variaciones en los criterios (1,48,49), especialmente en relación con las exacerbaciones, el uso de GCO de mantenimiento, los síntomas y la función pulmonar. Como consecuencia, la incidencia de remisión varía ampliamente entre estudios, con tasas que oscilan entre el 2% y el 74% (45,46).

Aquellos pacientes con mayor tiempo de evolución del asma y/o peor capacidad de la función pulmonar, tienen menor probabilidad de alcanzar la remisión clínica (50). Sin embargo, todavía se desconoce en qué medida el grado de inflamación o el remodelado estructural de las vías aéreas, podrían condicionar la posibilidad de alcanzar este estado (46).

1.1.5. Tratamiento

1.1.5.1. Historia y tratamiento convencional

La estrategia terapéutica del asma ha experimentado una revolución en las últimas décadas. Tras una primera etapa centrada en el uso de broncodilatadores, la introducción de los GCI en los años 70 marcó un hito al abordar directamente la inflamación (12,18). Sin embargo, un subgrupo de pacientes con AG continuó presentando un control clínico insuficiente a pesar de recibir dosis altas de GCI o incluso GCS (12). Esta limitación impulsó el desarrollo de terapias dirigidas, siendo en 2003 se aprobó el primer tratamiento biológico, omalizumab, tras demostrar su eficacia en ensayos clínicos centrados en un biomarcador específico (IgE) (18). El primer estudio pivotal incluyó 546 pacientes con AGNC alérgico con GCI. Omalizumab resultó ser eficaz ya que redujo en más de un 50% las exacerbaciones, mejoro el control de asma y permitió la reducción de GCI con un perfil de seguridad similar a placebo (47).

Sin embargo, entre 2014 y 2017, un registro internacional mostró que, solo el 25% de pacientes con AGNC se beneficiaba de tratamiento biológico, mientras que una gran

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

proporción seguían dependiendo del uso de GCS (7). El avance en el conocimiento de la fisiopatología del asma permitió identificar nuevas dianas terapéuticas centradas en la inflamación T2, lo que facilitó el desarrollo de terapias biológicas dirigidas a distintos fenotipos de la enfermedad (51).

En la actualidad, se prioriza el uso de terapias biológicas, debido a que el uso prolongado de CO se asocia a múltiples efectos adversos graves, considerándose su utilización continuada como un indicador de fracaso terapéutico (52).

En contraste, los tratamientos biológicos ofrecen un perfil de seguridad y tolerancia superior, reduciendo significativamente los efectos adversos y actuando de manera dirigida sobre mediadores clave de la inflamación T2 (21).

1.1.5.2. Terapias biológicas en el asma

El tratamiento del asma se estructura en 6 escalones terapéuticos según la intensidad necesaria para controlar la enfermedad (Figura 11). La terapia biológica corresponde al sexto escalón y está reservada para pacientes con AGNC que presentan indicación clara basada en su fenotipo inflamatorio. En España, se encuentran aprobados 6 biológicos aprobados: omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab y tezepelumab (1).

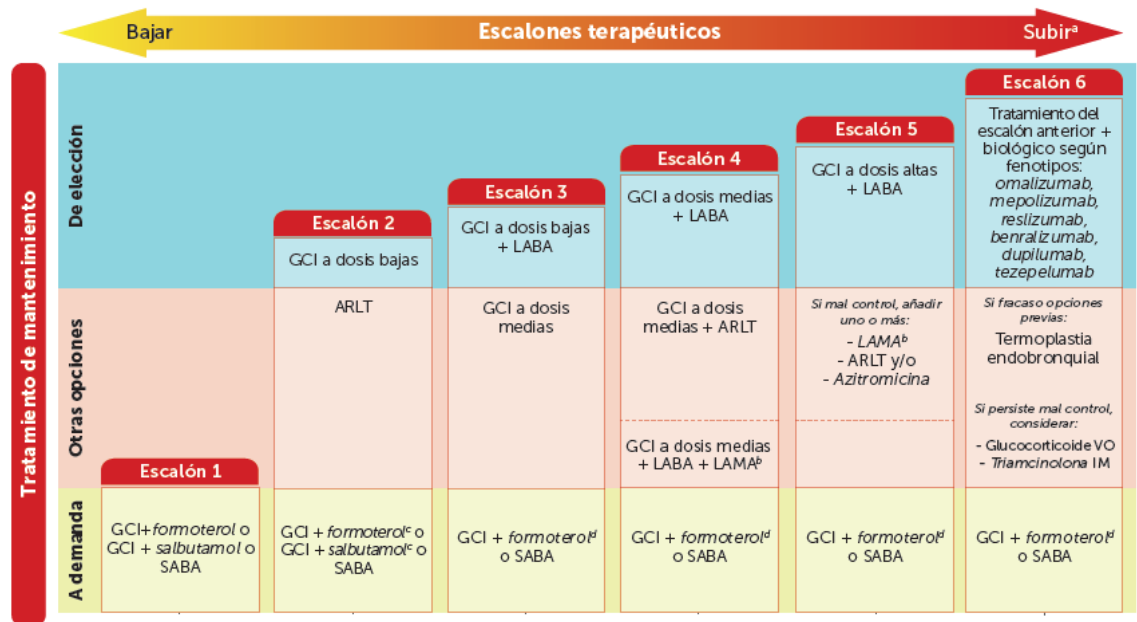


Figura 11. Escalón terapéutico del asma.

Fuente: GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.5. 2025 (1).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

1.1.5.2.1. Principales anticuerpos monoclonales (mAbs) aprobados

Los anticuerpos monoclonales aprobados para el asma se agrupan según su diana terapéutica dentro de la vía de inflamatoria T2 en: anti IgE, anti IL-5/ IL-5R α , anti IL-4R α e inhibidores de TSLP (53). La Tabla 3 resume las características de los fármacos disponibles.

Tabla 3. Características de los biológicos aprobados.

Fármaco	Estructura química	Dianas terapéuticas	Posología*
Omalizumab	IgG1 humanizado	Anti IgE	Según peso e IgE /2- 4 semanas
Mepolizumab		Anti IL-5	100 mg/ 4 semanas
Benralizumab		Anti IL-5R α	30 mg / 4 semanas (3 dosis), luego 8 semanas
Reslizumab	IgG4 humanizado	Anti IL-5	Según peso
Dupilumab	IgG4 totalmente humano	Anti IL-4R/ IL-13	D _{carga} : 600 (400) mg, luego 300 (200) mg / 2 semanas
Tezepelumab	IgG2 totalmente humano	Anti-TSLP	210 mg/ 4 semanas

D_{carga}: dosis de carga; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

Elaboración propia a partir de las fichas técnicas de cada fármaco (54–59).

Los mecanismos de acción de estos fármacos son (Figura 12) (53,60,61):

- Anti IgE: bloquea la unión de la IgE libre a su receptor de alta afinidad Fc ϵ RI en mastocitos y basófilos, disminuyendo la liberación de citoquinas. Indicado en asma alérgica.
- Anti IL-5: inhibe la unión de IL-5 a su receptor, reduciendo la proliferación y activación de eosinófilos. Indicado en asma eosinofílica.
- Anti IL-5R α : bloquea el receptor e induce citotoxicidad mediada por células NK, provocando la apoptosis de eosinófilos. Indicado en asma eosinofílica.
- Anti IL-4R α : bloquea la subunidad α del receptor de la IL-4, inhibiendo simultáneamente tanto la IL-4 e IL-13, reduciendo la producción de IgE, secreción de moco, niveles FE_{NO} y eosinofilia tisular. Indicado en asma alérgica y eosinofílica.
- Anti TSLP: bloquea el receptor de la TSLP, reduciendo la activación de células ILC2 y Th2. Indicado en asma alérgica y eosinofílica y no T2.

El objetivo principal de la terapia biológica en el AGNC es lograr una inmunomodulación eficaz, mediante la reducción de los niveles de IgE o la inhibición de

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

citoquinas clave en la respuesta T2, con el fin de atenuar la inflamación de la vía aérea y en consecuencia, alcanzar un mejor control de la enfermedad (12).

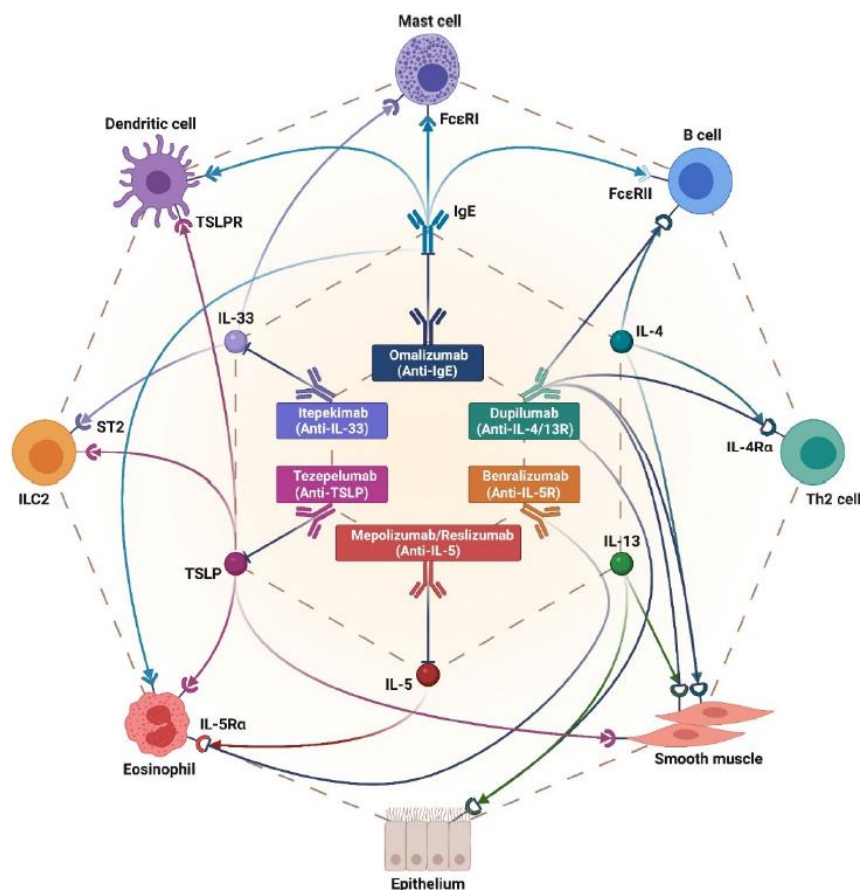


Figura 12. Dianas terapéuticas de los biológicos del asma y células efectoras implicadas.

Esquema que representa los principales anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento del asma grave, las citoquinas que bloquean o modulan y las células efectoras diana involucradas en la inflamación tipo 2.

Fuente: Pelaia C et al. *Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes. Biomedicines*. 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10051064 (61).

1.1.5.2.2. Criterios de indicación y selección de pacientes

La elección del tratamiento biológico debe ser individualizada, ya que la respuesta terapéutica depende de múltiples factores como las características clínicas y radiológicas, el perfil inflamatorio, la expresión de biomarcadores (IgE total, eosinofilia, FE_{NO}, sensibilización específica), las comorbilidades y los objetivos clínicos (ver 10.2. Anexo 2).

Los biomarcadores inflamatorios son clave en la selección del tratamiento biológico en el asma grave, aunque su utilidad para monitorizar la respuesta sigue siendo objeto de

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

debate. La eosinofilia, tanto en sangre como en esputo, se asocia generalmente con una buena respuesta a los biológicos dirigidos a la vía T2, siendo la eosinofilia en esputo más fiable como marcador pronóstico. En los estudios REDES y ORBEII, se observó una mayor efectividad clínica de mepolizumab y benralizumab respectivamente, en pacientes con niveles más elevados de eosinófilos, consolidando a los eosinófilos como un biomarcador predictivo clave en la toma de decisiones clínicas (43,60,62–64).

Los niveles elevados de FE_{NO} son reflejo de activación epitelial mediada por IL-4/IL-13 y predicen mejor respuesta a dupilumab. En pacientes con eosinofilia aislada sin componente alérgico, se prioriza el uso de anti IL-5/IL-5R, mientras que la elevación simultánea de varios biomarcadores de la vía T2 en el fenotipo mixto, sugiere el uso de tezepelumab o dupilumab. En aquellos con niveles bajos de eosinófilos y FE_{NO}, pero con sensibilización perenne, podría considerarse omalizumab o tezepelumab. Por último, la utilidad de la IgE total en la práctica clínica se restringe a su empleo como criterio para indicar omalizumab (35,38,40,60,65).

Diversas revisiones han analizado la relación entre biomarcadores, estrategias terapéuticas y objetivos clínicos en el tratamiento del asma grave. En particular, el artículo de Couillard S *et al.* (66) resume esta correspondencia en la Tabla 4, que se presenta a continuación:

Tabla 4. Relación entre estrategias terapéuticas, biomarcadores y objetivos clínicos basada en ensayos clínicos.

Biológico	Biomarcadores	Crisis (↓)	GCO (↓)	ACT	FEV ₁ (mL) (↑)
Anti IgE	IgE total sérica, sensibilización alérgica	25%	0	+	0
Anti IL-5 y anti IL-5R	Eosinofilia ≥ 300 céls/mL	50%	++	+	98
Anti IL-4R / IL-13	Eosinofilia ≥ 150 céls/mL ± FE _{NO} ≥ 25 ppb	46%	++	+	130-140
Anti TSLP	No requiere biomarcadores específicos	49%	0	+	130

ACT: asma control test; FEV₁: volumen espiratorio forzado; GCO: glucocorticoides orales; Ig: inmunoglobulina; IL: interleucina; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; ↓: reducción; ↑: aumento.

Adaptado de: Rogers L *et al.* *Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient.* Respir Med [Internet]. 2023.DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107414 (60); Couillard S *et al.* *How I do it. Choosing the right biologic for the right patient with severe asthma.* Chest [Internet]. 2024. DOI: 10.1016/j.chest.2024.08.045(66).

Aunque se han propuesto algoritmos de decisión con relación a estos biomarcadores, la práctica clínica exige combinar estos y otros elementos para clasificar a los pacientes en

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

subgrupos con mayor probabilidad de beneficio. Esta aproximación se resume en la Figura 13, que representa los principales perfiles combinados (alérgico, eosinofílico y eosinofílico mixto) y su asociación con las opciones terapéuticas disponibles. Este enfoque permite avanzar hacia una medicina más personalizada y eficaz (34,53).

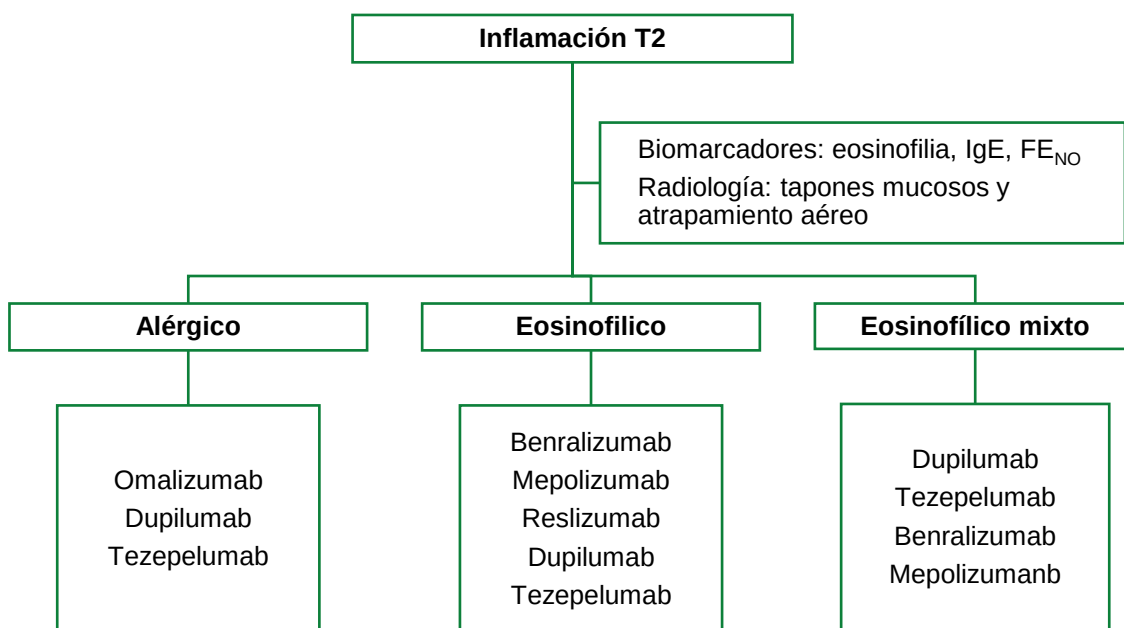


Figura 13. Agrupación de tratamientos según el endotipo del asma.

Elaboración propia según práctica habitual Unidad de Asma del Hospital del Mar.

1.1.5.2.3. Evaluación de la respuesta terapéutica

La evaluación de la respuesta al tratamiento debe realizarse entre los 4 y 6 meses tras el inicio del mAb, aunque la reducción sostenida de exacerbaciones se recomienda valorar a los 12 meses (33,49,53,67).

Los biomarcadores no siempre reflejan de forma fiable la evolución clínica. Para evaluar de forma objetiva la respuesta al tratamiento se han propuesto diferentes escalas (25). La escala EXACTO (68) ofrece una valoración cualitativa basada en 4 dominios clave, exacerbaciones, ACT, uso de GCO y FEV₁; clasificando la respuesta como nula, parcial, buena o completa (superrespondedor) (49). Por su parte, la escala FEOS proporciona una puntuación cuantitativa de la evolución clínica respecto a la situación basal, utilizando los mismos 4 parámetros (67,69).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

Estas herramientas complementan la interpretación de biomarcadores y permiten una evaluación más individualizada de la efectividad del tratamiento. La Figura 14 resume de forma esquemática esta aproximación cualitativa y cuantitativa (67).

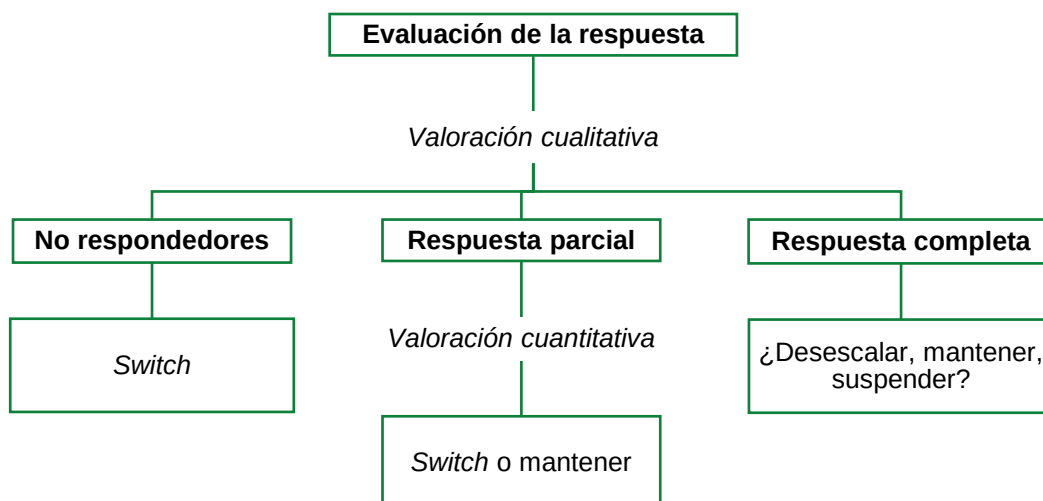


Figura 14. Evaluación cualitativa y cuantitativa de la respuesta al mAb en AGNC.

Switch: cambio de un anticuerpo monoclonal a otro.

Elaboración propia a partir de (67).

Se considera que hay una **buena respuesta** cuando se alcanza uno o más de los siguientes criterios (1,32):

- ≤ 1 exacerbación en el período evaluado.
- Mejora de ≥ 3 puntos en el ACT o puntuación ≥ 20 puntos.
- Reducción $\geq 50\%$ de la dosis del GCO o supresión total.
- Incrementó del $FEV_1 \geq 10\%$ o ≥ 100 mL.
- Ausencia de hospitalizaciones o visitas a urgencias.

Se define como **respuesta parcial** (68):

- ≥ 2 exacerbaciones en el período evaluado.
- Mejora de < 3 puntos en el ACT o puntuación < 20 puntos.
- Reducción $< 50\%$ sin retirada del GCO.
- Incrementó del $FEV_1 < 10\%$ y ≥ 100 mL y $FEV_1 < 80\%$ predicho o $< 80\%$ del mejor histórico.

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

Si bien todos los mAbs disponibles cuentan con estudios pivotaes que avalan su indicación, la ausencia de ensayos comparativos directos (*head to head*), limita la elección basada en características individuales del paciente. Por este motivo, los datos procedentes de estudios de vida real (*Real World Evidence*, RWD) han cobrado especial relevancia, al reflejar mayor fidelidad la efectividad en contextos clínicos. En la siguiente tabla se resumen algunos de los principales resultados clínicos reportados en estudios de vida real con mAbs en pacientes con AGNC (21,67):

Tabla 5. Resultados clínicos en estudios de vida real (RWD).

Estudio	Biológico	N	FEV ₁	Crisis	GCO	ACT
Registro español REDES	Omalizumab	266	230 mL	86%	84%	88%
	Mepolizumab	1036	210 (±460)	77,5%	59,9%	78,3%*
ORBE	Benralizumab	204	331 (±413)	85,6%	70,5%	73,8%
US ADVANTAGE	Dupilumab	2400	240	44%	48%	6
PASSAGE	Tezepelumab	208	162 (±59)	76 %	74%	55%

FEV₁: media de mejora en ml; exacerbaciones: reducción y GCO: reducción de dosis/día; ACT: % de pacientes con ACT (≥20) / ACQ-6 (<1,5) (*> 3 puntos).

ACT: Asthma control test; FEV₁: volumen espiratorio forzado; GCO: glucocorticoides orales N: número total de pacientes. Los resultados son al año de tratamiento.

Elaboración propia a partir de (63,64,70–73).

1.1.5.2.4. Motivos de fracaso o respuesta parcial

No obstante, pese a estos buenos resultados publicados, más de la mitad de los pacientes tratados no alcanzan una respuesta completa (67). Datos procedentes de estudios en vida real, estiman que alrededor del 40% de los pacientes presentan una respuesta parcial al tratamiento. Diversos factores pueden condicionar esta respuesta subóptima (74). Según Pérez de Llano L *et al.* (67), existen al menos 7 factores implicados en esta respuesta incompleta, resumidos en la Figura 15.

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

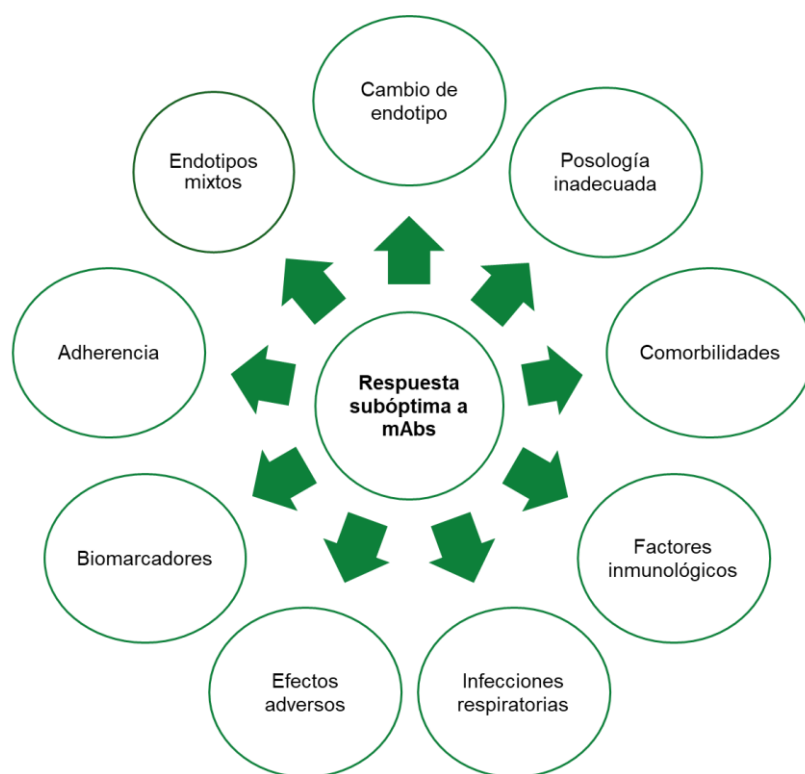


Figura 15. Principales factores implicados en una respuesta subóptima al tratamiento con anticuerpos monoclonales en el asma grave.

Elaboración propia a partir de (67,74,75).

A continuación, se describen los más relevantes, junto con otros mecanismos propuestos por diferentes autores (67,74,75):

1. Identificación incorrecta del endotipo o presencia de fenotipos mixtos. En algunos pacientes, el endotipo dominante no se identifica correctamente desde el inicio, en parte debido a las limitaciones de los biomarcadores, cuya sensibilidad y especificidad pueden verse afectadas por la medicación concomitante, el tabaquismo o la exposición a alérgenos. En este contexto, la selección del biológico más adecuado se complica, especialmente en fenotipos mixtos, que pueden requerir un abordaje terapéutico combinado.

2. Cambio del endotipo inflamatorio. La inflamación en el asma no es estática y puede modificarse a lo largo del tiempo por factores como exposiciones ambientales persistentes, variaciones en la evolución clínica o incluso la acción del propio biológico, que puede poner de manifiesto un fenotipo no T2 previamente enmascarado externos. Esta plasticidad implica que un mismo paciente podría necesitar diferentes estrategias terapéuticas a lo largo de su evolución. Por ello, la reevaluación periódica mediante biomarcadores y

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

parámetros clínicos es esencial para seleccionar y ajustar el tratamiento biológico más adecuado en cada momento (18,61,66).

3. Comorbilidades. Condiciones frecuentes como la obesidad, el reflujo gastroesofágico, la ansiedad, la depresión, la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) o el solapamiento con EPOC (ACO) pueden limitar el control global de la enfermedad y atenuar la efectividad clínica de los mAbs (67).

4. Mecanismos inmunológicos asociados a respuesta subóptima (emergentes). Se han descrito fenómenos inmunológicos que puede interferir con la efectividad de los mAbs, aunque su relevancia clínica todavía es limitada. Entre ellos incluyen la presencia de autoanticuerpos como los dirigidos contra la peroxidasa de eosinófilos (anti-EPX) en esputo, el desarrollo de anticuerpos frente al propio fármaco (ADA), o la formación de inmunocomplejos entre IgG anti IL-5 e IL-5 endógena, que podrían activar el complemento y dificultar la neutralización de la citoquina, perpetuando la inflamación (67,74). En este sentido, Mukherjee M *et al.* (74) observaron que una elevada expresión de IgG anti-EPX en las respiratorias se asociaba con una respuesta parcial a anti-IL-5, lo que sugiere un posible componente autoinmune local como mecanismo de resistencia.

5. Exacerbaciones infecciosas. Las infecciones respiratorias constituyen una de las principales causas de pérdida de control en pacientes tratados con biológicos y suelen asociarse a un patrón inflamatorio neutrofílico más que eosinofílico. Diversos estudios han mostrado que entre el 53% y el 80% de las exacerbaciones en esta población tienen un origen infeccioso, lo que subraya la necesidad de fenotipar adecuadamente cada episodio (67).

6. Efectos adversos. Los eventos adversos pueden confundirse con una falta de respuesta terapéutica, aunque no impliquen un fallo en el mecanismo de acción del biológico. Algunos son directos, como la fatiga o las reacciones locales y otros indirectos, relacionados con la reducción de GCO. En este último caso, pueden aflorar enfermedades previamente silentes como la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA) o la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), que reflejan la retirada del tratamiento previo más que una ineffectividad del biológico. En general, los efectos adversos son infrecuentes, aunque en determinados casos pueden requerir la suspensión del biológico (67,76–78).

7. Posología inadecuada. Una dosificación insuficiente puede dar lugar a niveles subterapéuticos y limitar la efectividad clínica (67). Factores farmacocinéticos, de adherencia o características individuales del paciente, pueden condicionar una exposición inadecuada del biológico en el órgano diana.

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

Más allá de estos 7 factores descritos por Pérez de Llano L *et al.* (67), deben considerarse otros elementos como las discrepancias entre biomarcadores séricos y tisulares, así como el papel de múltiples citoquinas implicadas en la activación eosinofílica, lo que podría explicar respuestas incompletas o variables al tratamiento (74). Otro factor a tener en cuenta, es la falta de adherencia tanto al GCI como al tratamiento biológico (75)

Teniendo en cuenta la Figura 14, los factores que podrían alterar la respuesta existen en otras patologías, algoritmos que profundizan en esa falta de respuesta antes de un cambio de tratamiento por pérdida de respuesta o respuesta parcial a tratamiento biológico.

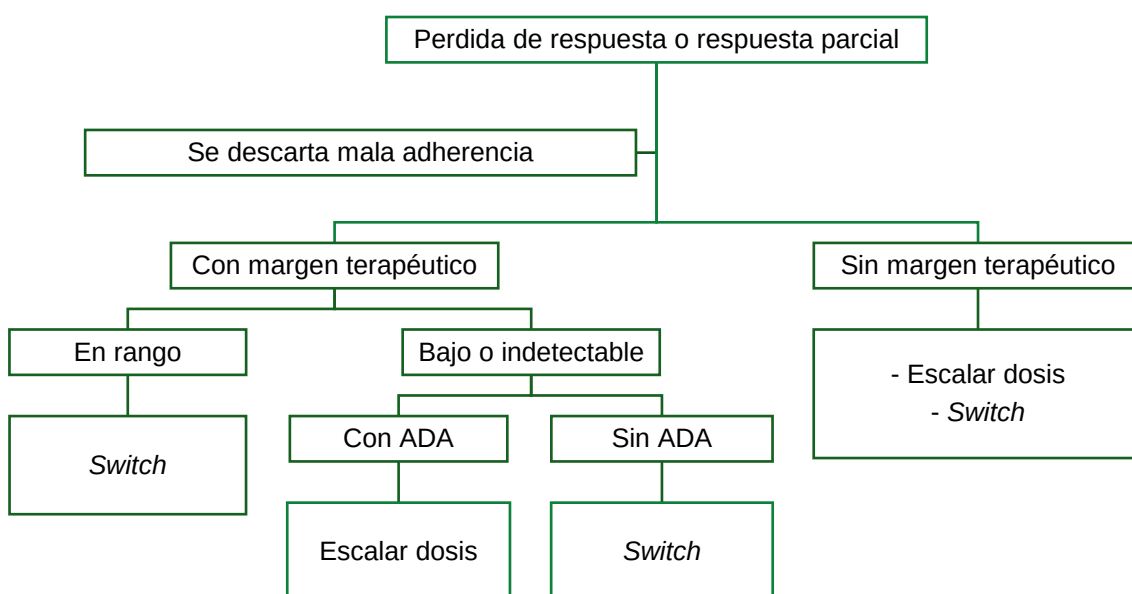


Figura 16. Propuesta de algoritmo clínico para el manejo de pérdida de respuesta o respuesta parcial en asma grave, basada en niveles plasmáticos y detección de ADA.

Switch: cambio de un anticuerpo monoclonal a otro debido a respuesta insuficiente o parcial, optimizando la terapia biológica en pacientes con asma grave no controlada.

ADA: anticuerpos antifármaco

Elaboración propia a partir de (79).

Se estima que alrededor del 10% de los pacientes con AGNC requiere cambiar de biológico (75). Sin embargo, los datos varían considerablemente entre estudios. Por ejemplo, Numata T *et al.* (80) reportaron que el 35% de sus pacientes cambiaron de mAb tras una media de 8 meses desde el inicio del tratamiento, siendo la falta de control clínico el principal motivo en el 65% de los casos. En contraste, Otten J *et al.* (81) observaron, en

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

una cohorte de pacientes asmáticos con RSCcPN, que solo el 4,7% cambiaron por falta de control y un 0,65% por efectos adversos, con una media de 15 meses hasta el cambio.

Entre los factores previamente mencionados, la dosificación inadecuada ha cobrado especial interés como posible causa de falta de respuesta en determinados perfiles de pacientes. En este sentido, Mukherjee M *et al.* (82) evaluaron el cambio a reslizumab intravenoso ajustado por peso, en pacientes corticodependientes, que no habían respondido a mepolizumab subcutáneo en dosis fija. Aunque los ensayos clínicos originales no mostraron una clara relación dosis-respuesta con mepolizumab, en determinados perfiles como los corticodependientes podría ser necesaria una mayor exposición para lograr una eliminación total de los eosinófilos en esputo. Estos hallazgos cuestionan la validez de las dosis fijas en ciertos pacientes y sugieren que una dosificación por peso o bien un cambio a bloqueo de receptor de IL-5 podría ser más efectivo.

1.1.6. Perspectiva actual y retos del tratamiento

Si bien en la actualidad se dispone de un amplio abanico de opciones terapéuticas, persisten limitaciones en algunos pacientes con asma grave, lo que ha estimulado la investigación hacia nuevas dianas y estrategias de tratamiento (83).

Las principales dianas terapéuticas de las nuevas moléculas en investigación se representan en las Figura 17 y Figura 18, diferenciando entre inflamación tipo 2 (Figura 17) y no T2 (Figura 18).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

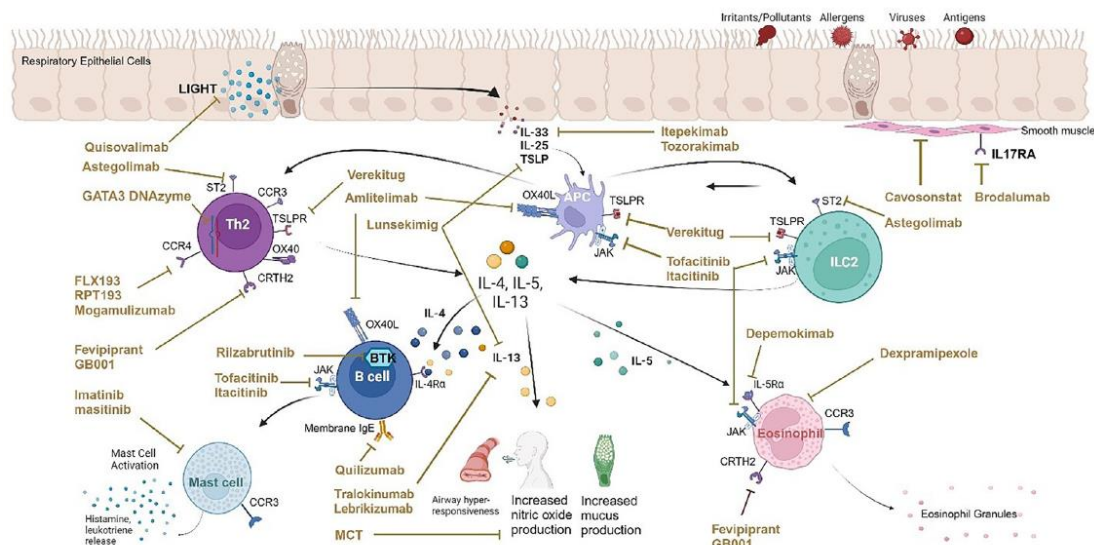


Figura 17. Nuevas dianas terapéuticas en la inflamación T2.

Esquema de las principales dianas terapéuticas de las moléculas en investigación para la inflamación T2. Se indican las citocinas y células efectoras implicadas

Fuente: Seluk L *et al.* *Novel asthma treatments Advancing beyond approved novel step-up therapies for asthma.* Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2025. DOI: 10.1016/j.anai.2024.09.016 (84).

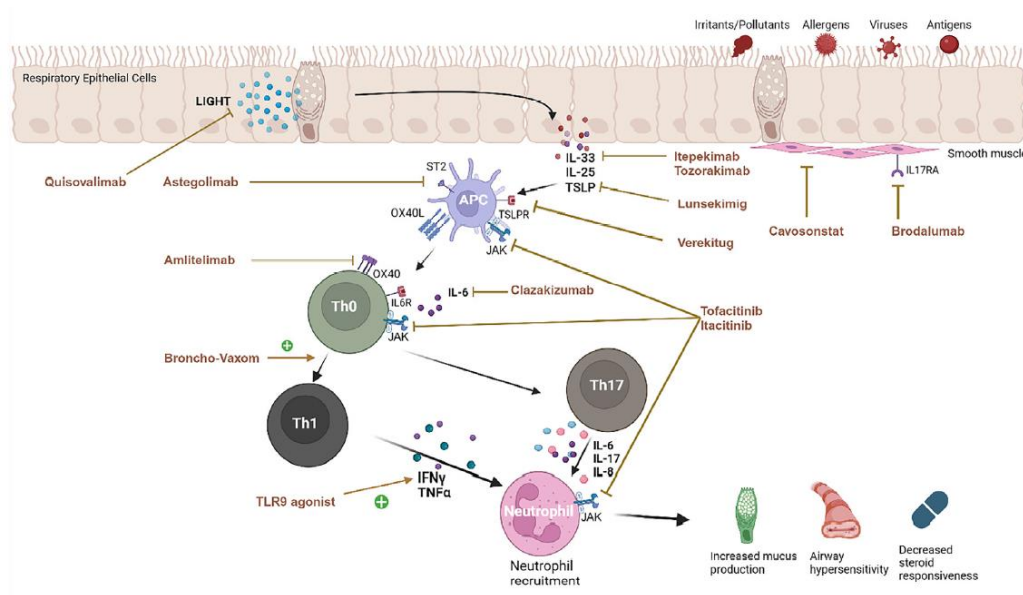


Figura 18. Nuevas dianas terapéuticas en la inflamación no T2.

Esquema de las principales dianas terapéuticas de las moléculas en investigación para la inflamación no T2. Se indican las citocinas y células efectoras implicadas

Fuente: Seluk L *et al.* *Novel asthma treatments Advancing beyond approved novel step-up therapies for asthma.* Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet]. 2025. DOI: 10.1016/j.anai.2024.09.016 (84).

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

Paralelamente al desarrollo de estas nuevas moléculas, se exploran estrategias terapéuticas innovadoras, entre ellas la optimización posológica, la combinación de tratamientos biológicos y en casos seleccionados, la suspensión del tratamiento una vez alcanzada la remisión (60,85,86).

La optimización terapéutica plantea el reto de individualizar la posología de forma más precisa y segura, tanto en pacientes con respuesta parcial como en aquellos con buena respuesta y remisión clínica. En este aspecto, se proponen 2 líneas principales de investigación: por un lado, el ajuste de dosis basado en la evolución clínica y biomarcadores específicos; por otro, la monitorización de niveles séricos mediante inmunoensayos. Aunque esta estrategia ha mostrado resultados favorables en otras áreas terapéuticas, su aplicación en el asma grave aún carece de evidencia sólida. No obstante, representa una vía prometedora para mantener la efectividad del tratamiento, al tiempo que se reduce la exposición al fármaco y los costes asociados (87–89). En el apartado 3 se aborda este tema con mayor profundidad.

El solapamiento de fenotipos en el asma grave ha abierto la posibilidad de combinar fármacos dirigidos a diferentes vías inflamatorias. La combinación de mAbs se plantea como otra estrategia potencial para bloquear simultáneamente distintas rutas, lo que podría generar un efecto sinérgico y aportar beneficios clínicos y coste-efectivos en pacientes seleccionados. Aunque esta opción aún no ha sido validada en ensayos clínicos controlados, estudios recientes y series de casos preliminares, han mostrado resultados alentadores. Por ejemplo, la combinación de anti IL-5 con anti IgE o anti-IL-4R α ha sido explorada en pequeños grupos de pacientes con fenotipo mixto, evidenciando mejoras clínicas en algunos casos (90–92).

Por otro lado, el elevado coste de los biológicos ha impulsado la evaluación de estrategias de suspensión en pacientes con control clínico completo. Aunque las guías actuales recomiendan su uso continuado, algunos estudios sugieren que, en determinados casos, podría valorarse la interrupción del tratamiento, siempre basada en una evaluación integral del paciente, que incluya una baja carga inflamatoria, estabilidad funcional y control adecuado de comorbilidades. Sin embargo, a pesar de su atractivo potencial en términos de sostenibilidad, esta estrategia aún carece de evidencia suficiente para ser implementada de forma generalizada en la práctica clínica habitual así como la forma óptima de llevarla a cabo (16,86).

Además del beneficio clínico, los tratamientos biológicos plantean un importante desafío en términos económicos y de equidad en el acceso. Su coste elevado y la

1. INTRODUCCIÓN| 1.1. Asma

variabilidad regional en la disponibilidad exigen estrategias que garanticen su viabilidad a largo plazo. La posibilidad de autoadministración de muchos de estos fármacos puede contribuir a reducir los costes indirectos en comparación con las terapias que requieren administración hospitalaria. Asimismo, la optimización de la dosificación, representa un paso hacia una medicina más personalizada y eficiente, que favorecería tanto a la efectividad terapéutica como a la sostenibilidad del sistema de salud (93–95).

En conclusión, en el asma grave no existe un enfoque terapéutico único, lo que representa un desafío constante en la toma de decisiones clínicas. La selección, ajuste, suspensión o combinación de tratamientos biológicos debe considerarse desde una perspectiva individualizada, basada en criterios clínicos, biológicos y de coste- efectividad (66,91).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

1.2. Terapias biológicas

En 1975, Kohler y Milstein desarrollaron la técnica del hibridoma murino, capaz de producir anticuerpos monoclonales (mAbs) específicos frente a una diana concreta. Sin embargo, no fue hasta 1986, cuando se autorizó el primer mAb con uso terapéutico. Desde entonces, los mAbs se han consolidado como tratamiento estándar en múltiples enfermedades (96).

Entre 2023 y 2024 se aprobaron 25 mAbs, en los mercados europeo y estadounidense, en los primeros seis meses de 2025 ya se han autorizado 5 más. A fecha de julio de 2025, hay un total de 194 anticuerpos monoclonales aprobados a nivel mundial (97).

1.2.1. Conceptos generales

1.2.1.1. Definición y características de las terapias biológicas

Las terapias biológicas son sustancias derivadas de organismos vivos, o bien, producidas mediante biotecnología avanzada. Entre ellas, se encuentran los anticuerpos monoclonales (mAbs) terapéuticos, que pertenecen mayoritariamente a la clase de inmunoglobulinas de tipo G (IgG), normalmente de subclase IgG1, también IgG2 e IgG4 (98). Una molécula de IgG tiene 4 cadenas peptídicas: 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras, ambas unidas por puente disulfúrico (99).

La estructura de los mAbs se divide en dos regiones funcionales (ver Figura 19): la región Fab (parte variable), responsable del reconocimiento del epítipo específico del antígeno diana; la región Fc (parte constante), encargada de interaccionar con receptores celulares (receptores Fc) y activar mecanismos efectores (98).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

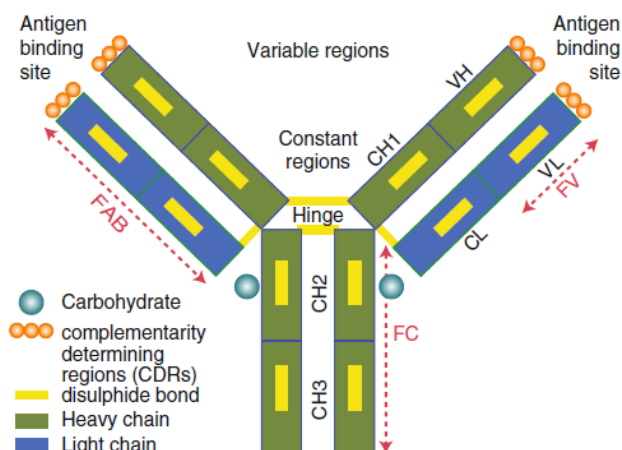


Figura 19. Estructura de anticuerpo monoclonal (IgG1).

El antígeno se une al mAb en la región variable, mientras la región Fc determina el modo de acción.

Fuente: Davis JD *et al. Monoclonal Antibodies: From Structure to Therapeutic Application*. Springer. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_8 (96).

Según el modo de producción, la composición entre la parte murina y humana varía. Existen 4 tipos: murinos (100% murino), quiméricos ($\approx$ 60-80% humano), humanizados ($\approx$ 90-95% humano) y humanos (100% humano). Con las nuevas tecnologías, la parte murina ha ido desapareciendo para evitar reacciones de inmunogenicidad (96,98).

Estas moléculas son proteínas de gran tamaño (aproximadamente 150 kDa), con una elevada afinidad y especificidad por su antígeno diana. Además, presentan un carácter polar, carga neta positiva y son hidrofílicas (29).

1.2.1.2. Mecanismos de acción de los mAbs

Los mAbs pueden modular de forma selectiva diversas vías de la respuesta inmunitaria y actualmente se utilizan ampliamente en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas, como el asma grave no controlado (AGNC) (29,100).

En el contexto del AGNC, los principales mecanismos de acción de los mAbs son (98):

- El bloqueo de citoquinas o inmunoglobulinas solubles implicadas en la inflamación (como IgE, IL-5, TSLP).
- La inhibición de receptores de superficie celular como IL-5R o IL-4R.
- La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), mediada por células inmunes efectoras.

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

Estos diferentes mecanismos impiden la activación de vías proinflamatorias, reduciendo así la inflamación característica del asma eosinofílico o alérgico (12). En la Figura 20 se representan algunos de estos mecanismos, junto con otros descritos en diferentes terapias biológicas.

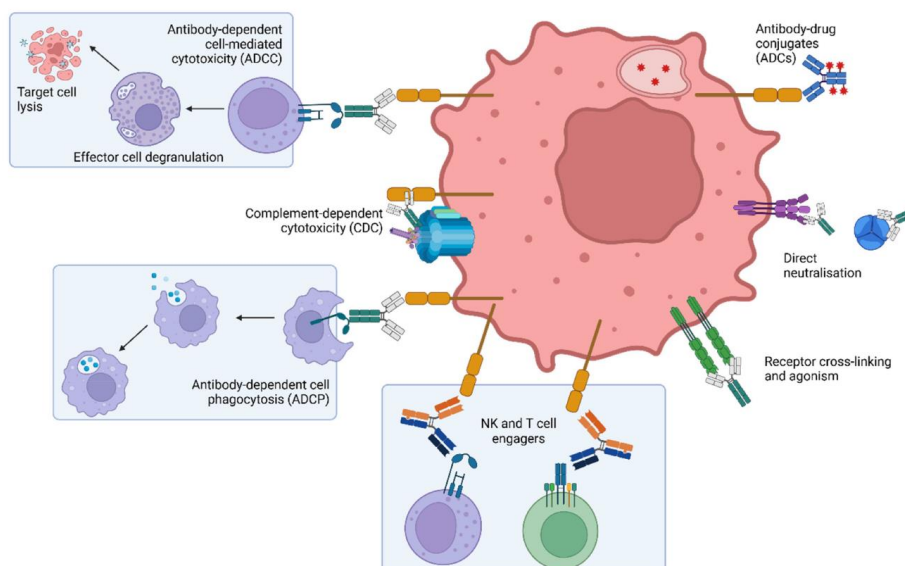


Figura 20. Mecanismos de acción de los mAbs.

Fuente: Lodge J *et al.* *Quantifying antibody binding: techniques and therapeutic implications*. mAbs. DOI: 10.1080/19420862.2025.2459795 (101).

1.2.1.3. Posología, farmacocinética y farmacodinámica

1.2.1.3.1. Vías de administración y posología

Debido a su peso molecular elevado y carácter hidrofílico, los mAbs se administran predominantemente por vía intravenosa (IV). Sin embargo, hay un aumento progresivo en el uso de la vía subcutánea (SC), que actualmente representa aproximadamente el 30% de las administraciones. Esta última ofrece ventajas importantes: es menos invasiva, permite la administración ambulatoria e incluso la autoadministración en algunos casos., lo que contribuye a reducir la carga asistencial, costes sanitarios y además tiene impacto en la calidad de vida del paciente (96,102).

No obstante, la vía SC presenta ciertas limitaciones técnicas: la formulación del fármaco debe tener concentraciones inferiores a 150-200 mg/mL, el volumen de inyección está limitado a unos 2- 2,5 mL por aplicación y la respuesta farmacodinámica puede ser más lenta y de menor magnitud en comparación a la vía IV (102).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

Generalmente, en los ensayos clínicos se estudian 2 o más regímenes terapéuticos que aseguren niveles terapéuticos óptimos en todos los pacientes. Sin embargo, diversos estudios post-comercialización han demostrado que el principio “*one size fits all*” no siempre es la mejor opción como estrategia terapéutica y así se ha evidenciado en el campo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Este escenario subraya la necesidad de avanzar hacia esquemas de dosificación individualizada, adaptados a las características clínicas y biológicas de cada paciente (103).

Por otra parte, la necesidad de individualizar la dosificación hace imprescindible conocer el rango de concentraciones plasmáticas que se asocian con un adecuado control clínico. No se trata solo de alcanzar una C_p objetivo, sino de que esta se ajuste al objetivo terapéutico específico en cada fase de la enfermedad, ya que dicho rango puede variar a lo largo de su evolución (103).

1.2.1.3.2. Fundamentos de farmacocinética

A diferencia de las moléculas sintéticas, los mAbs presentan una farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) complejas.

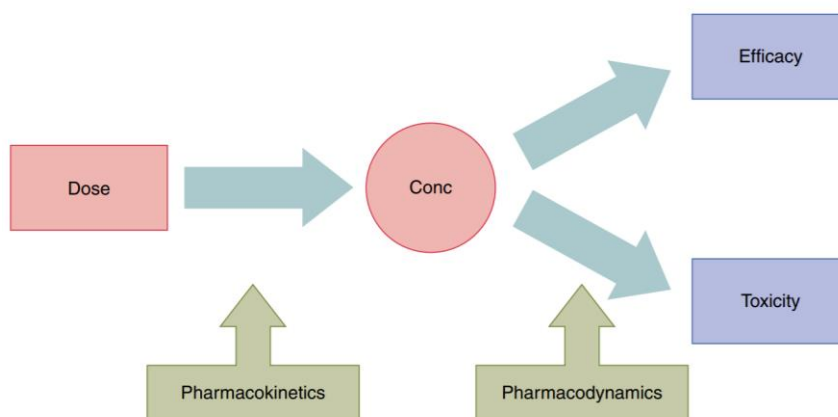


Figura 21. Relación dosis-concentración-efecto.

En el caso de los anticuerpos monoclonales, la dosis administrada se traduce en concentraciones plasmáticas variables que condicionan la magnitud del efecto terapéutico

Fuente: Meibohm B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Peptide and Protein Therapeutics. Pharmaceutical Biotechnology. 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-6486-0 (104).

Los mAbs se caracterizan por un volumen de distribución bajo (no atraviesan fácilmente los tejidos), un aclaramiento lento (condicionado principalmente por el sistema reticuloendotelial y los receptores neonatales para la fracción constante F_c (F_cR_n)) y una semivida prolongada, similar a la de las IgG (28,29).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos típicos de los anticuerpos monoclonales por vía subcutánea.

Parámetros farmacocinéticos de los mAbs (vía SC)				
T _{máx}	F	V _d	T _{1/2}	CL
6-9 días	20-95%	0,05L /kg (Plasma)	20-30 días	0,20 -0,50 L/día

mAbs: anticuerpos monoclonales; CL: aclaramiento; F: biodisponibilidad; SC: subcutánea; T_{máx}: tiempo hasta la concentración máxima; t_{1/2}: vida media; V_d: volumen de distribución.

Elaboración propia a partir de (28,29,105).

Estas características farmacocinéticas están determinadas por un proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), que difiere sustancialmente de las moléculas sintéticas. A continuación, se describen las particularidades del proceso ADME de los mAbs (28,29,106,107), ilustradas en la Figura 24:

- **Absorción:** los mAbs presentan alta polaridad, baja lipofilia y elevado peso molecular, lo que limita su absorción directa al torrente sanguíneo tras la administración subcutánea. En su lugar, acceden al sistema linfático desde el espacio intersticial mediante dos mecanismos principales: convección, impulsada por gradientes de presión hidrostática y oncótica, y transcitosis mediada por el receptor FcRn. En este último, la unión al FcRn protege al mAb de la degradación lisosomal en endosomas ácidos, permitiendo su liberación al espacio extracelular en condiciones neutras. A través de los vasos linfáticos, los mAbs alcanzan lentamente el conducto torácico y, finalmente, la circulación sistémica, proceso que puede durar desde varias horas hasta varios días.
- **Distribución:** una vez en circulación, la distribución de los mAbs está limitada principalmente a los compartimentos plasmáticos e intersticiales, y su penetración tisular es generalmente baja, debido en gran parte por su elevado tamaño molecular. El paso reversible desde el compartimento vascular hacia los tejidos puede producirse también, mediante mecanismos de convección y transcitosis mediada por el receptor FcRn. En este caso su interacción con el FcRn facilita la redistribución desde los tejidos hacia el plasma y prolonga la vida media, manteniendo concentraciones terapéuticas sostenidas en circulación.

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

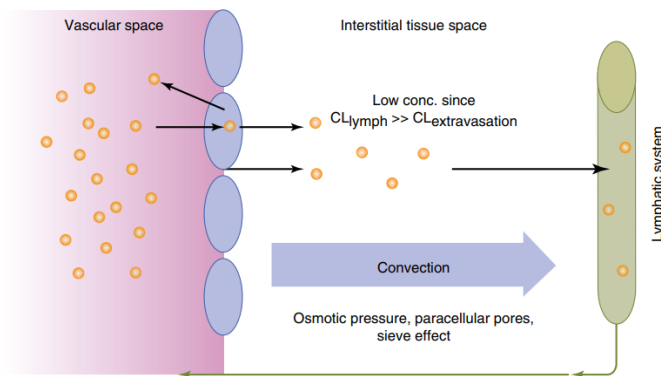


Figura 22. Mecanismos de absorción y distribución de los mAbs.

Esquema de la absorción subcutánea de los anticuerpos monoclonales mediante convección y transcitosis mediada por FcRn, y su posterior distribución a tejidos a través del sistema linfático y la circulación sistémica.

Fuente: Meibohm B. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Peptide and Protein Therapeutics*. Pharmaceutical Biotechnology. 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-6486-0 (104).

- Metabolismo y excreción: el aclaramiento de los mAbs puede dividirse en 2 componentes:
 - Aclaramiento específico: mediado por la interacción del mAb con su diana terapéutica. Las características de la diana (soluble o de membrana, nivel de expresión, regulación, etc), influyen directamente en el perfil PK, pudiendo dar lugar a una cinética lineal o no lineal. Por ejemplo, una cinética lineal suele observarse en presencia de bajos niveles de antígeno soluble, o cuando se administran dosis elevadas de mAbs capaces de saturar el receptor.
 - Aclaramiento no específico: consiste en la fagocitosis del mAb por células del sistema reticuloendotelial (macrófagos, monocitos o células endoteliales), seguido de su degradación por vías catabólicas hasta aminoácidos. Este proceso se ve modulado por la unión del fragmento Fc del mAb al receptor FcRn, que permite su reciclaje intracelular y retrasa la degradación, contribuyendo así a su larga semivida (108). Cuanto mayor sea el grado de humanización del mAb, mayor será su afinidad por FcRn y por tanto, su vida media.

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

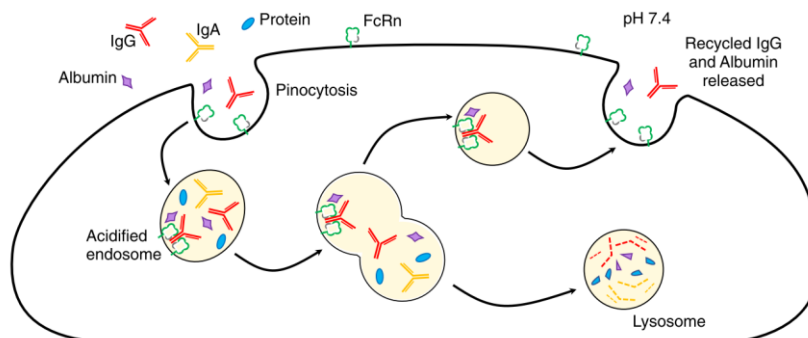


Figura 23. Papel del receptor FcRn en el proceso ADME de los mAbs.

Fuente: Baldwin WM et al. *The neonatal Fc receptor: Key to homeostatic control of IgG and IgG-related biopharmaceuticals*. Am J Transplant [Internet]. 2019. DOI: 10.1111/ajt.15366 (108).

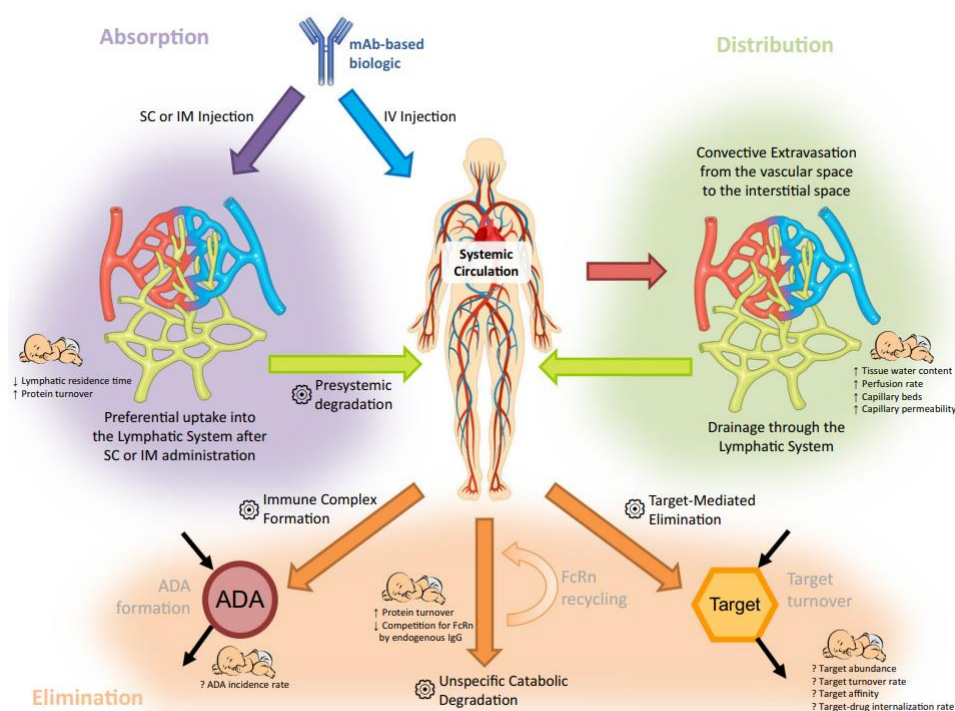


Figura 24. Características del proceso ADME de los anticuerpos monoclonales en adultos y población pediátrica.

Representación esquemática de la absorción (SC/IM/IV y captación linfática), distribución convectiva/extravasación al espacio intersticial, mecanismos de eliminación (catabolismo inespecífico, reciclado por FcRn, eliminación mediada por el blanco y formación de anticuerpos anti-fármaco) y su relación con la respuesta farmacodinámica de anticuerpos monoclonales.

Fuente: Temrikar ZH et al. *Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology of Monoclonal Antibodies in Pediatric Patients*. Pediatr Drugs. 2020. DOI: 10.1007/s40272-020-00382-7(109).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

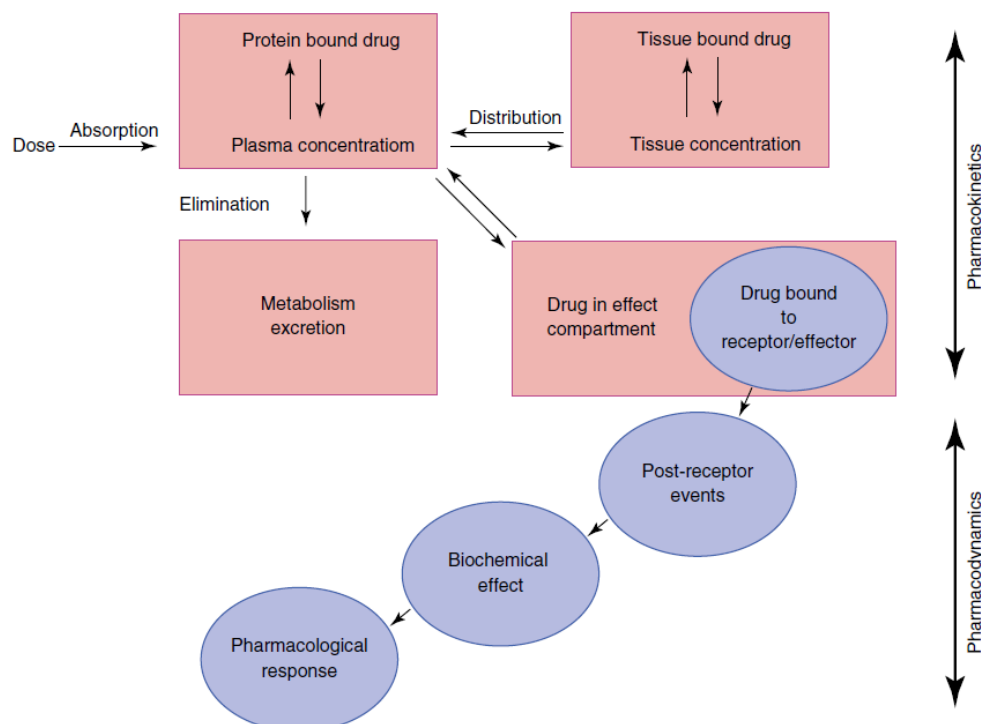


Figura 25. Esquema conceptual de procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Representación del equilibrio dinámico entre absorción, distribución y eliminación, y su impacto en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Fuente: Meibohm B. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Peptide and Protein Therapeutics*. Pharmaceutical Biotechnology. 2013. DOI: 10.1007/978-1-4614-6486-0 (104).

Cabe destacar que la eliminación de los mAbs puede variar según la concentración en sangre, y en algunos casos, también cambia con el tiempo o con la dosis administrada. Estos comportamientos reflejan que la forma en que el fármaco se distribuye y se elimina del organismo no es constante, lo que puede provocar fluctuaciones en los niveles plasmáticos debido a diferentes factores: acumulación del fármaco, saturación de receptores o modificación en la expresión de la diana terapéutica (110). En la siguiente tabla se sintetizan los principales factores que pueden modificar el proceso ADME de los mAbs:

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

Tabla 7. Factores que afectan al proceso ADME.

Proceso ADME	Factores
Absorción	Catabolismo pre-sistémico: Peptidasas solubles Degradación lisosomal Fagocitosis por células inmunes Catabolismo sistémico (vasos linfáticos y sanguíneos) Anticuerpos frente mAbs Velocidad flujo linfático
Distribución	Tamaño molecular y carga/polaridad Endotelio vascular (poros, permeabilidad) Velocidad flujo Diana terapéutica: afinidad, expresión y recambio Receptor FcRn
Metabolismo y eliminación	Carga positiva Receptor FcRn (saturación) Diana terapéutica (afinidad) Dosis de mAbs Complejos mAbs-ADA
Factores intrínsecos del paciente	
Absorción	Epitelio de la piel Lugar de administración Genética
Distribución	IMC Edad y etnia Infección Gravedad de la enfermedad
Metabolismo y eliminación	IMC Polimorfismo genético Fármacos concomitantes

mAbs: anticuerpo monoclonal; ADA: anticuerpo frente a fármaco; IMC: índice masa corporal.

Elaboración propia a partir de (28,29,107).

El perfil farmacocinético de los mAbs se ha descrito en numerosos estudios mediante un modelo lineal bicompartimental, caracterizado por un aclaramiento inicial rápido, seguido de una distribución baja y una eliminación lenta, ambos procesos generalmente se ajustan a una cinética de orden 1 (proporcional a la concentración). No obstante, cuando se alcanza la saturación de la diana terapéutica, el comportamiento puede volverse no lineal, ajustándose mejor a una cinética de tipo Michaelis-Menten, más propia de procesos enzimáticos o saturables (29,107).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

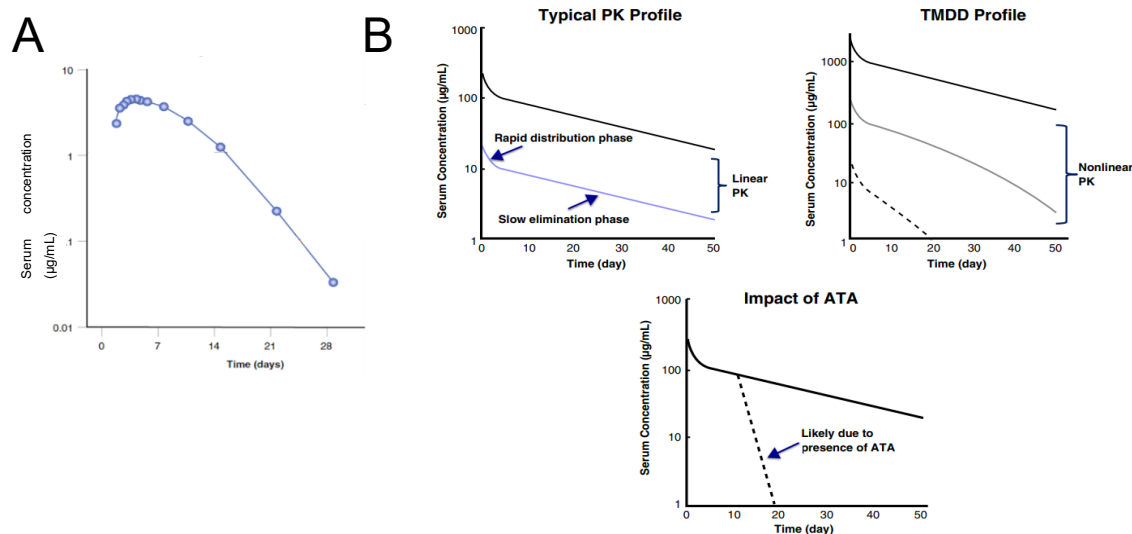


Figura 26. Perfil farmacocinético representativo de anticuerpos monoclonales.

A. Gráficas que muestran absorción y eliminación del anticuerpo monoclonal (mAb) en sangre.

B. Gráficas que muestran cómo se comporta el mAb en sangre tras su administración, una vez en circulación, ilustrando su distribución y eliminación, sin incluir la absorción subcutánea.

Fuente: Kamath AV. *Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies*. Drug Discovery Today: Technologies. 2016. DOI: 10.1016/j.ddtec.2016.09.004 (28).; Davis JD et al. *Monoclonal Antibodies: From Structure to Therapeutic Application*. Springer. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_8 (96).

1.2.1.3.3. Fundamentos de farmacodinámica

Tras revisar los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación que determinan la concentración del fármaco en el organismo, resulta clave considerar el siguiente paso: cómo estas concentraciones se traducen en una respuesta clínica, es decir, los fundamentos de farmacodinámica (PD) (106).

Como se ha mencionado, el proceso PK de los mAbs puede generar variabilidad en la concentración del fármaco en el sitio de acción (la diana terapéutica). No obstante, para comprender la interacción concentración-diana es necesario tener en cuenta también aspectos propios de la biología de esta diana, como su saturación, expresión, accesibilidad o recambio. Solo integrando los conocimientos PK y PD es posible establecer una relación concentración-respuesta (PK/PD) fiable (28).

En muchos anticuerpos monoclonales, el efecto terapéutico aumenta con la concentración del fármaco hasta alcanzar un nivel máximo a partir del cual ya no se observan más beneficios (meseta). La cantidad necesaria para alcanzar la mitad de ese efecto máximo (EC_{50}), permite estimar qué niveles mínimos pueden ser necesarios para

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

que el tratamiento sea eficaz. Este valor puede variar entre pacientes según la cantidad de diana disponible, su renovación o la respuesta del organismo, lo que refuerza la necesidad de adaptar la dosis de forma individual (28,101).

Tanto la variabilidad PK como las diferencias en la relación PK/PD, contribuyen a la heterogeneidad en la respuesta clínica observada en la práctica. Esto justifica la posibilidad de establecer concentraciones objetivo-individualizadas, que varíen según los pacientes y el momento evolutivo de la enfermedad. De este modo, ajustar la dosis en función de la concentración plasmática podría mejorar la efectividad y seguridad de los mAbs (107).

En general, la determinación de la dosis de un mAb no se basa únicamente en la relación PK/PD, sino que también depende de otros factores relevantes, como la potencia biológica del fármaco, su mecanismo de acción, el perfil de seguridad y la estimación de la ocupación de la diana en función de la concentración mediante modelos PD. La integración de todos estos elementos permite establecer una dosis efectiva y segura (111).

De forma complementaria, antes del inicio de los ensayos clínicos en humanos, se recomienda identificar la concentración mínima necesaria para inducir un efecto biológico, conocida como *Anticipated Biological Effect Level (ABEL)*. Este concepto puede servir como punto de referencia cuando aún no se ha definido con precisión una relación concentración–respuesta (111).

1.2.1.4. Seguridad y efectos adversos

El abanico de efectos adversos varía en función del mecanismo de acción del mAb. Se pueden dividir las reacciones adversas como inmunológicas, incluyendo sobreestimulación del sistema inmune, hipersensibilidad, desequilibrio en las citoquinas que den lugar a inmunodeficiencias o reacciones de autoinmunidad y reactividad cruzada. La inmunosupresión, puede aumentar la probabilidad de infecciones o la aparición de neoplasias. Por otro lado, existen otras reacciones adversas no ligadas directamente a la inmunidad como, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la reactivación de tuberculosis, alteraciones pro-trombóticas, malignidad o cardiotoxicidad (112).

En enfermedades como la inflamatoria intestinal (EI), el tratamiento con biológicos puede inducir reacciones paradójicas en alrededor del 5% de los pacientes. Estas reacciones se producen por la interacción del biológico con múltiples vías inmunológicas, lo que puede llevar a la exacerbación o el inicio de enfermedades inflamatorias no infecciosas, que en condiciones normales, serían controladas por el fármaco. Las manifestaciones más frecuentes incluyen, psoriasis pustular palmoplantar, psoriasis cutánea, artritis psoriásica e hidradenitis (113,114).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

Los pacientes con AGNC en tratamiento con mAbs suelen presentar una buena tolerancia, estos fármacos se consideran en general, tratamientos seguros. Sin embargo, se requieren estudios a largo plazo para descartar la aparición de efectos adversos no observados en los ensayos clínicos, donde los más frecuentes fueron nasofaringitis, cefalea, astenia y reacciones de hipersensibilidad (115). Cabe destacar que, aunque poco frecuentes, se han descrito reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, especialmente en pacientes con antecedentes alérgicos (116), lo que justifica una vigilancia clínica estrecha, sobre todo durante las primeras administraciones (117).

Uno de los principales riesgos asociados al uso de mAbs es su potencial inmunogénico, es decir, la capacidad de inducir la formación de anticuerpos anti-fármaco (ADA). La aparición de ADA puede reducir la efectividad del tratamiento y aumentar el riesgo de efectos adversos (EEAA). La inmunogenicidad depende de múltiples factores, como las características estructurales del propio mAb (origen, grado de humanización), la naturaleza de la diana terapéutica, el uso concomitante de inmunosupresores y el régimen posológico (dosis más altas y administración más frecuente suelen asociarse a menor incidencia de ADA). Como consecuencia, la frecuencia de aparición de ADA varía entre los distintos mAbs. Los ADA pueden clasificarse en dos grandes grupos: neutralizantes, que bloquean la unión del mAb a su diana y reducen su efecto terapéutico; y no neutralizantes, que, aunque no impiden dicha interacción, pueden alterar significativamente la relación PK/PD del fármaco. La formación de complejos inmunológicos (ADA-fármaco) puede tener implicaciones clínicas relevantes, como el aumento del aclaramiento del mAb, la reducción de la exposición, una menor efectividad clínica, así como un mayor riesgo de reacciones de infusión, infecciones o toxicidad hepática (118).

Según un reciente metaanálisis, la formación de ADA es infrecuente en pacientes con asma tratados con mAbs, con una incidencia global inferior al 3% de estos (119). En los estudios analizados se observó que la vía de administración subcutánea y los intervalos de dosificación más prolongados se asociaban con una incidencia ligeramente mayor de ADA y que la frecuencia de desarrollo de anticuerpos podía variar según el tipo de biológico utilizado.

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

Tabla 8. Incidencia de ADA y NAbs en biológicos para asma.

Biológico	Incidencia ADA (%)	Incidencia NAbs (%)	Efecto del intervalo de dosificación	Repercusión clínica observada
Omalizumab	0.00	0.00	No evaluado, no es relevante	Ninguna
Mepolizumab	3.63	<1	No diferencia entre esquemas	Ninguna
Reslizumab	4.39	<1	IV, sin diferencias	Ninguna
Dupilumab	7.61	~1–2	No diferencia entre esquemas	Ninguna
Tezepelumab	1.12	<1	No diferencia entre esquemas	Ninguna
Benralizumab	8.35	7.12	Mayor con c/8s vs c/4s (8.17% vs 5.81%)	No repercusión clínica consistente

ADA: anticuerpo anti antifármaco; c/: cada; NAbs: anticuerpos neutralizantes; s:semanas.

Fuente: Chen ML *et al.* *Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.12.046 (119).

1.2.2. Omalizumab

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG1, con un peso molecular aproximado de 149 kDa (120).

Su mecanismo de acción principal consiste en unirse de forma reversible y específica al dominio Cε3 de la parte Fc de la IgE libre con una estequiometría IgE total:omalizumab total de 1:2, 1:1, 3:3 o 2:1 dependiendo de la ratio. Esta unión dará lugar a un cambio alostérico en la estructura de la IgE impidiendo de este modo su interacción con el receptor de alta afinidad FcεRI, localizado en la membrana de mastocitos y basófilos (121). Esta inhibición bloquea la activación de estas células y previene su desgranulación, reduciendo así la liberación de mediadores proinflamatorios implicados en la cascada alérgica. Como consecuencia, disminuye la fracción libre de IgE circulante, aunque aumenta los niveles de IgE total casi 5 veces, debido a la estabilidad del complejo IgE-omalizumab. Adicionalmente, omalizumab modula la expresión de FcεRI en células efectoras como basófilos, mastocitos y eosinófilos, ya que el receptor se internaliza como respuesta a bajos niveles de IgE (122). De este modo se disminuye progresivamente su densidad y la respuesta frente a alérgenos. Además, omalizumab contribuye a la reducción progresiva de la ocupación de los receptores FcεRI al captar las moléculas de IgE, que de forma natural, se van liberando de estos receptores, evitando así su nueva unión. Es importante diferenciar este fenómeno de los datos experimentales obtenidos in vitro, en los que, a

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

concentraciones muy superiores a las alcanzadas con las dosis terapéuticas habituales, omalizumab podría inducir la disociación activa del complejo IgE- FcεRI mediante mecanismos alostéricos, si bien la evidencia clínica de este hallazgo no ha sido demostrada (18,54,123–125).

También se ha demostrado que omalizumab puede unirse al complejo IgE-BCR presente en la membrana de los linfocitos B de memoria, lo que podría inducir apoptosis o anergia en estas células y en consecuencia, reducir la producción de nuevas IgE (123). Además, se ha descrito una disminución de la expresión de IL-4Rα en linfocitos B, asociada a la reducción de la población de linfocitos B IgE+ o a inducirlos a anergia, lo que produce una disminución de niveles de ARNm de IL-4Rα y limita aún más la diferenciación hacia células productoras de IgE (18,126).

Otros mecanismos de acción mencionados en la bibliografía incluyen el aumento de los niveles de interferón-α, lo que favorecería una mejor respuesta antiviral y reduciría el riesgo de exacerbaciones virales en pacientes con asma alérgico. Asimismo, se ha planteado que omalizumab podría ejercer un efecto beneficioso indirecto sobre el remodelado de la vía aérea en fases avanzadas de la inflamación alérgica (18).

En la Figura 27, se ilustran de forma esquemática los distintos mecanismos de acción descritos para omalizumab.

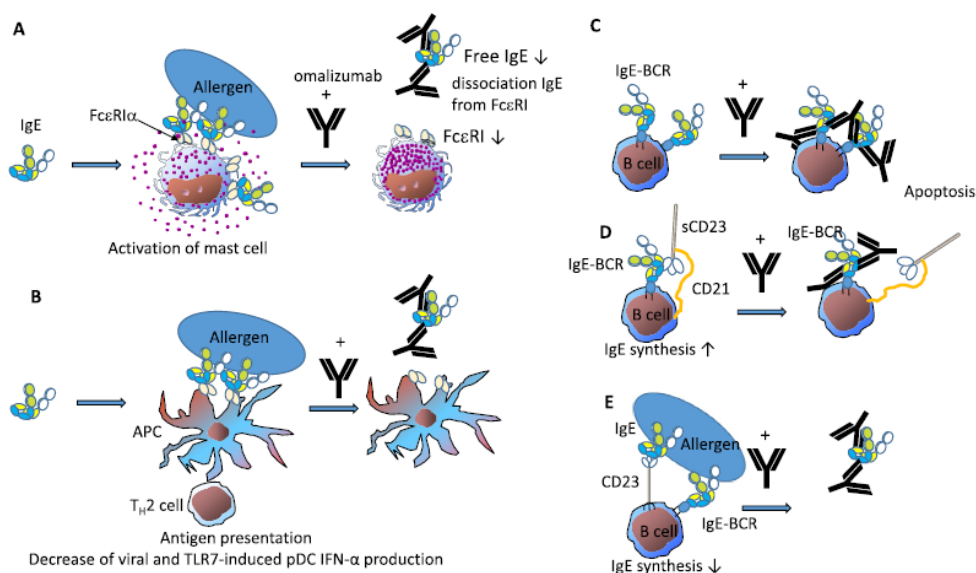


Figura 27. Mecanismos de acción del omalizumab.

Fuente: Okayama Y *et al.* *Roles of omalizumab in various allergic diseases*. Allergology International. Elsevier B.V. 2020. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.004 (123).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

Las características PK de omalizumab se resumen en la Tabla 9:

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de omalizumab.

Parámetros farmacocinéticos del omalizumab (vía SC)					
F	T _{máx}	C _{máx}	V _d	T _{1/2}	CL
62%	7-8 días	10-60 µg/mL *	≈ plasma	26 días	2,4 ml/kg/día

CL: aclaramiento; C_{máx}: concentración máxima; F: biodisponibilidad; T_{1/2}: tiempo de semivida; T_{máx}: tiempo máximo; V_d: volumen de distribución * rango dosis 75-375 mg.

Elaboración propia a partir de: (29,106,107,124,127,128).

Omalizumab sigue un modelo PK bicompartimental con una cinética no lineal y un perfil concentración-tiempo característico. El complejo omalizumab- IgE se elimina más rápidamente que el omalizumab libre, pero más lentamente que la IgE libre, lo que sugiere una posible implicación del receptor FcRn en su protección y reciclaje. La eliminación de omalizumab se produce principalmente mediante su interacción con receptores Fcγ presentes en células sinusoidales hepáticas y otras células endoteliales del sistema reticuloendotelial (124,129).

Tras la administración de dosis múltiples, el área bajo la curva puede aumentar hasta aproximadamente 14 veces en comparación con la obtenida tras la primera dosis, reflejando la acumulación y saturación progresiva de las vías de eliminación (29).

La respuesta clínica suele alcanzarse entre las 12 y 16 semanas desde el inicio del tratamiento, una vez que los niveles de IgE libre disminuyen a valores ≤ 50 ng/mL, considerándose un rango óptimo previo a la dosis entre 12-21 ng/mL (124,129,130).

Para lograr una supresión eficaz y sostenida de la IgE libre, los niveles séricos de omalizumab deben mantener una proporción aproximada de 15:1 respecto a la IgE libre, alcanzándose esta relación en torno al primer año de tratamiento (130,131).

En la literatura se han descrito diferentes rangos de concentraciones plasmáticas de omalizumab, en función de la dosis administrada y la IgE basal del paciente. Kroes JA *et al.* (130) reportaron una C_p valle media de 50 µg/mL, con un rango entre 9 y 100 µg/mL. Por su parte, Guo G *et al.* (132), mediante un modelo PK fisiológico, compararon la C_{máx} predicha con las observada en diferentes estudios: para una dosis de 150 mg, la C_{máx} observada fue de aproximadamente 21 µg/mL, y para 300 mg se situó entre 40 y 80 µg/mL.

Omalizumab está indicado como tratamiento adicional a GCI a dosis altas y LABA en pacientes con AGNC de fenotipo alérgico, que presentan sensibilización documentada a alérgenos perennes (1).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

En adultos y adolescentes mayores de 12 años, la indicación se restringe a aquellos con niveles séricos de IgE comprendidos entre 30 y 1500 UI/mL, mientras que en niños de 6 a 12 años el rango válido se sitúa entre 30 y 1300 UI/ml (53).

La dosis inicial se establece en función de dos parámetros principales: el nivel basal de IgE y el peso corporal del paciente, conforme a la tabla incluida en la ficha técnica del fármaco (ver 10.3. Anexo 3). La administración se realiza por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas, según la dosis calculada (54). Actualmente, el tratamiento se concibe como crónico y no se contemplan recomendaciones oficiales para modificar la dosis a lo largo del tiempo. No obstante, estudios como el de Lowe PJ *et al.* (128) determinaron que, se alcanzaban Cp similares tanto si se administraba 300 mg/ 2 semanas como 600 mg/ 4 semanas.

El tratamiento con omalizumab ha demostrado ser eficaz en múltiples estudios en pacientes con AGNC, evidenciando reducciones significativas en exacerbaciones, hospitalizaciones y uso de corticoides orales. En el estudio pivotal INNOVATE (133) se observó una disminución del 50% en las exacerbaciones graves tras 28 semanas tratamiento. Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real. Pelaia C *et al.* (134) observaron que únicamente un 10% de los pacientes presentó exacerbaciones durante el seguimiento, con puntuaciones de ACT superiores a 20 y un incremento medio del FEV₁ de 300 mL año de iniciar omalizumab. Aunque factores como la carga alérgica basal, los niveles de IgE, la eosinofilia o la presencia de comorbilidades pueden influir en la respuesta, diferentes estudios como STELLAIR (135) o PROSPERO (136), han mostrado beneficios clínicos mantenidos en subgrupos con diferentes perfiles.

1.2.3. Benralizumab

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado y afucosilado de tipo IgG1, con un peso molecular de 47,69 kDa (137).

Su mecanismo de acción es dual. Por un lado, la región Fab se une con alta afinidad e independientemente de la IL-5 a la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5R α), expresado en eosinófilos, basófilos e ILC2, bloqueando así la señalización mediada por IL-5 al impedir la formación del complejo IL-5/IL-5R α / $\beta\gamma$. Por otro lado, la región Fc, interactúa con alta afinidad con el receptor Fc γ RIIIa presente en células NK, neutrófilos y macrófagos, desencadenando un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), que provoca una depleción rápida y prácticamente completa de eosinófilos y basófilos en sangre periférica (51,53,138,139).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

Las características PK de benralizumab se resumen en la Tabla 10:

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de benralizumab.

Parámetros farmacocinéticos del benralizumab (vía SC)					
F	T _{máx}	C _{máx}	V _d	T _{1/2}	CL
52,6%	4-7 días	82 µg/mL*	≈ plasma	16 días	4 ml/kg/día

CL: aclaramiento; C_{máx}: concentración máxima; F: biodisponibilidad; SC: subcutánea; T_{1/2}: tiempo de semivida; T_{máx}: tiempo máximo; V_d: volumen de distribución *En administración IV.

Elaboración propia a partir de: (29,127,138).

Benralizumab sigue un modelo PK bicompartimental, con cinética lineal tanto en la fase de absorción como en la de eliminación, lo que implica que la exposición al fármaco es proporcional a la dosis administrada. Los estudios iniciales demostraron que, tanto por vía IV como SC, las Cp aumentaban de forma proporcional al incremento de la dosis. En los ensayos pivotaes, se observó una rápida reducción del número de eosinófilos a partir de las primeras 24 horas tras la administración, con un efecto sostenido durante al menos 3 meses, e incluso hasta 5 meses en algunos casos (138).

En un análisis PK/PD desarrollado por Wang B *et al.* (139), se estimó que una Cp de aproximadamente 82,7 ng/mL era necesaria para lograr una reducción del 50 % en el recuento de eosinófilos. Los autores también observaron que, en condiciones de exceso de benralizumab, la eliminación de eosinófilos era extremadamente rápida, con un tiempo medio de residencia (tiempo promedio que una célula diana, en este caso los eosinófilos, permanece en el organismo), de tan solo 1,28 horas. Asimismo, describieron una mayor variabilidad y complejidad en la absorción de la vía SC, inherente a esta forma de administración, en comparación con la IV.

A pesar de que, benralizumab es un mAb de unión a receptor de membrana por lo que cabría esperar una PK no lineal, mantiene un perfil farmacocinético lineal en todo el rango de dosis estudiado. Esta linealidad se atribuye a la rápida eliminación de su diana terapéutica (los eosinófilos), lo que evita la aparición de fenómenos de eliminación saturable mediada por la diana (*TMDD*, *target-mediated drug disposition*). Su eliminación ocurre fundamentalmente por catabolismo intracelular, a través del sistema reticuloendotelial (139).

Estudios de simulación han descrito que benralizumab alcanza un pseudo-estado estacionario inicial con concentraciones de aproximadamente 2 µg/mL tras la tercera o cuarta administración. El estado estacionario definitivo ocurre entre la quinta y sexta dosis, con valores medios alrededor de 1 µg/mL suficientes para alcanzar una EC90% (efecto

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

farmacológico del 90%). Este comportamiento se explica porque, en las fases iniciales, la presencia de eosinófilos favorece una eliminación adicional de benralizumab, al actuar como diana celular del anticuerpo. Estos son rápidamente depletados, y una vez desaparecida su diana, la eliminación del fármaco se estabiliza, permitiendo que las concentraciones plasmáticas alcancen su equilibrio definitivo. De forma complementaria, se ha estimado una EC_{50} cercana a 103 ng/mL para la reducción de exacerbaciones (140).

Estas observaciones apoyan la recomendación de mantener el tratamiento durante al menos seis meses antes de considerar su falta de efectividad (141). Por otra parte, en caso de suspender benralizumab, los eosinófilos reaparecen aproximadamente a los 3-4 meses y suelen regresar a niveles normales entre los 6 y 12 meses (142).

A su vez, aunque teóricamente el aumento de intervalo de administración, establecido tras las tres primeras dosis, podría aumentar el riesgo de inmunogenicidad, los datos a largo plazo indican que la presencia de ADAs detectados en un 5-6% de los pacientes, no tiene un impacto clínicamente relevante ni sobre la efectividad ni sobre la seguridad del tratamiento (141).

Benralizumab está indicado como tratamiento adicional a GCI a dosis altas y LABA en pacientes con AGNC de fenotipo eosinofílico (1).

En nuestro ámbito, su uso se restringe a adultos con AGNC con un recuento de eosinófilos ≥ 500 células/ μ L, o bien con cifras inferiores si han presentado al menos 2 exacerbaciones graves en el último año que hayan requerido el uso de ≥ 2 ciclos de GCO o GCS, o una exacerbación grave que haya motivado ingreso hospitalario (143).

El régimen terapéutico es fijo y homogéneo para todos los pacientes: consiste en 3 dosis administradas por vía SC con una periodicidad de 4 semanas, seguidas de dosis cada 8 semanas, en pacientes mayores de 18 años (55).

Benralizumab ha demostrado mejoras significativas en FEV₁, control sintomático, reducción de exacerbaciones (144) y reducción de GCO en pacientes con AGNC (145).

1.2.4. Mepolizumab

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, con un peso molecular de aproximadamente 149,2 kDa (146).

Su mecanismo de acción consiste en su unión específica y con alta afinidad a la IL-5, lo que impide su interacción con el receptor IL-5 presente en la superficie de eosinófilos y otras células inflamatorias. Como consecuencia, la neutralización de IL-5 inhibe la activación, proliferación, maduración y supervivencia de eosinófilos, interrumpiendo así una cascada inflamatoria característicamente eosinofílica, aunque también relacionada con

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

mastocitos y basófilos (147,148). A diferencia de benralizumab, que ha demostrado una depleción de más del 90% eosinófilos séricos en las primeras 24-48h (142), mepolizumab, al no activar mecanismos de ADCC, tiene una acción puramente neutralizante, lo que conlleva una reducción de eosinófilos más gradual, 50-70% en las 4-12 primeras semanas (149,150).

Las características PK de mepolizumab se resumen en la Tabla 11:

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de mepolizumab.

Parámetros farmacocinéticos del mepolizumab (vía SC)					
F	T _{máx}	C _{máx} *2	V _d	T _{1/2}	CL
75%	3-4 días	13,6 µg/mL*1	3,6 L	20 días	0,28 L/día

CL: aclaramiento; C_{máx}: concentración máxima; F: biodisponibilidad; T_{1/2}: tiempo de semivida; T_{máx}: tiempo máximo; V_d: volumen de distribución. *1 Vía SC; *2: calculado para dosis de 250 mg (SC).

Elaboración propia a partir de: (29,151).

Mepolizumab sigue un modelo PK bicompartimental con comportamiento lineal tanto en la fase de absorción como en la de eliminación tras la administración SC (152). En los ensayos clínicos, se ha demostrado una relación dosis-exposición proporcional, con incrementos proporcionales en la C_{máx} y el AUC tras la administración IV en un rango de dosis entre 10 y 750 mg (153).

En un estudio con tres administraciones IV de mepolizumab (250 o 750 mg cada 4 semanas), las concentraciones valle medias a la semana 12 fueron de 22,2 ng/mL y 51,2 ng/mL respectivamente, lo que confirma la cinética lineal del fármaco (154). La EC₅₀ estimada fue de 0,45 µg/mL (155,156).

En estudios con administración SC, se observó una acumulación significativa en estado estacionario. Tras 3 dosis (semana 16), la C_{máx} fue un 80% superior a la obtenida tras una única administración (32,2 µg/mL frente a 17,7 µg/mL), lo que representa una duplicación aproximada de la exposición sistémica. A pesar de esta acumulación, los parámetros farmacocinéticos como t_{máx}, t_{1/2} y Cp fueron consistentes entre dosis única y múltiples, lo que indica una cinética independiente del tiempo (155).

Desde el punto de vista farmacodinámico, se ha descrito una relación dosis y tiempo dependiente entre la administración de mepolizumab y la reducción de eosinófilos en sangre periférica. Tras la suspensión del tratamiento después de tres dosis, los niveles de eosinófilos comenzaron a incrementarse progresivamente entre las semanas 2 y 4 posteriores a la última administración, alcanzando los niveles basales alrededor de la semana 12 (152).

1. INTRODUCCIÓN| 1.2. Terapias biológicas

En cuanto a la inmunogenicidad, la incidencia de ADA fue de aproximadamente un 3,6 %, sin evidencias claras de impacto negativo sobre la eficacia o tolerabilidad del tratamiento (119).

Mepolizumab está restringido en pacientes con AGNC con eosinofilia ≥ 500 células/ μL , o en caso de valores inferiores, con al menos 2 exacerbaciones graves en el último año (1,157).

El régimen terapéutico es uniforme para pacientes mayores de 12 años, con una dosis de 100 mg/4 semanas por vía SC. En niños de 6 a 11 años, la dosis recomendada se ajusta a 40 mg/4 semanas (56).

Mepolizumab ha demostrado mejorar la función pulmonar, las exacerbaciones y la calidad de vida (150), así como la necesidad de GCO en pacientes con AGNC (158).

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

1.3. Optimización de las terapias biológicas

1.3.1. Fundamentos de la optimización de la posología de mAbs

1.3.1.1. ¿Por qué optimizar?

El uso de mAbs ha crecido exponencialmente en las últimas décadas, transformando el abordaje de enfermedades que previamente carecían de opciones eficaces. La respuesta terapéutica a estos fármacos depende de múltiples factores relacionados con el propio mAb y con el paciente, incluyendo características PK/PD, así como variables clínicas e inflamatorias. Esta complejidad refuerza la necesidad de un enfoque individualizado, que optimice la efectividad y la seguridad del tratamiento y garantice un uso racional de los recursos (103,159–161).

En la práctica clínica, los mAbs se administran habitualmente en dosis fijas o ajustadas al peso corporal. Si bien esta última estrategia puede reducir la variabilidad PK entre individuos, su impacto sobre la variabilidad PD es limitado. De hecho, la variabilidad PK de los mAbs suele ser moderada (30–50%), mientras que la PD muestra una mayor dispersión entre pacientes. Por tanto, reducir la variabilidad PK no necesariamente se traduce en una mejora directa de los resultados clínicos obtenidos con estos tratamientos (161–163).

En algunos casos, pacientes con concentraciones séricas bajas mantienen buena respuesta, mientras que otros no responden pese a presentar niveles adecuados. No obstante, en determinados contextos, la evaluación de niveles séricos puede aportar información adicional si se combina con datos clínicos y biomarcadores, como parte de un enfoque más individualizado (89,103,162).

Un ejemplo es el estudio de Spekhorst LS *et al.* (164), que demostró que, a pesar de la reducción de los niveles de dupilumab tras la reducción de la frecuencia de administración, la efectividad clínica se mantenía. Este hallazgo se atribuyó a 3 posibles mecanismos: una saturación persistente del receptor IL-4 por niveles elevados del fármaco; una elevada disponibilidad del receptor diana; y una existencia de un umbral de efectividad, más allá del cual un aumento de concentración no mejora los resultados, pero sí podría aumentar costes o el riesgo de efectos adversos. Todo ello pone de relieve tres conceptos clave en la optimización de dosis: C_p , niveles diana terapéutica y umbral de efectividad, los cuales permiten plantear estrategias de individualización sin comprometer el beneficio clínico.

Los regímenes de dosificación de un nuevo fármaco se establecen a partir de ensayos pivotaes los cuales evalúan seguridad y eficacia. Posteriormente, mediante

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

análisis PK/PD, se elige la dosis adecuada. Sin embargo, cuando un fármaco obtiene nuevas indicaciones, se realizan nuevos estudios con diferentes dosis para evaluar su efectividad en dicha enfermedad, de hecho, no siempre se mantiene la misma posología. Por ejemplo, mepolizumab se administra a una dosis de 100 mg cada 4 semanas para AGNC, mientras que para la granulomatosis eosinofílica poliangitis (GEPA) la dosis se incrementa a 300 mg cada 4 semanas, en función de la mayor afectación sistémica e inflamación eosinofílica. En el caso de dupilumab, la pauta de 300 mg cada 2 semanas para la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) se definió a partir de los resultados observados en pacientes con AGNC y comorbilidad nasal. Estos y otros ejemplos refuerzan la importancia de adaptar el régimen posológico en función de la carga inflamatoria, el órgano diana y la indicación clínica específica (165).

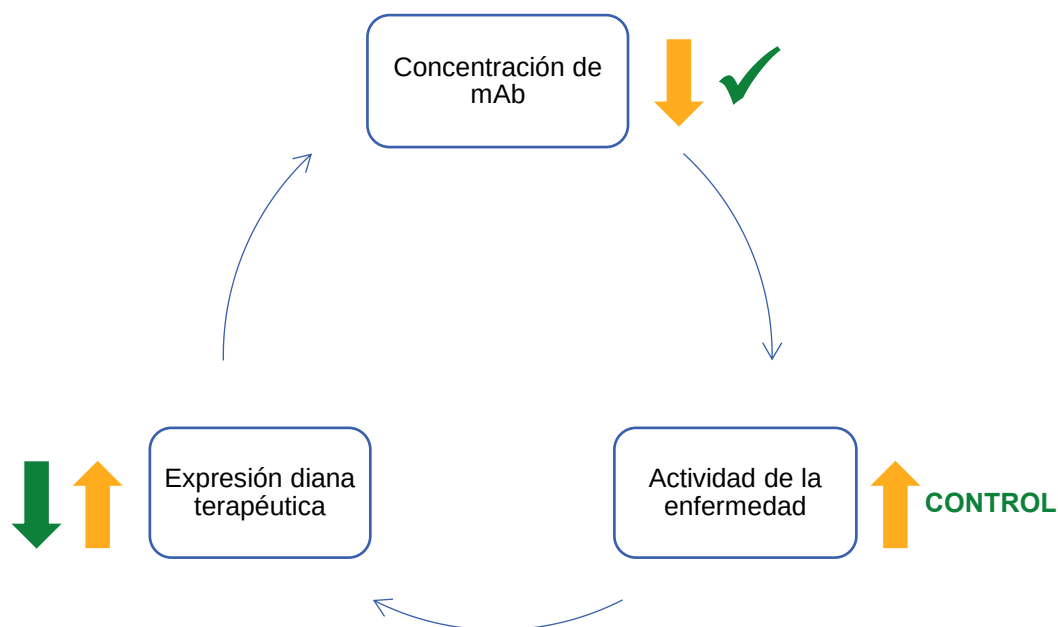


Figura 28. Efecto de concentración plasmática en la actividad de la enfermedad y diana terapéutica.

Naranja: concentraciones subterapéuticas y verde: concentraciones óptimas.

Elaboración propia a partir de (159).

La estrategia de dosificación más eficaz es aquella que minimiza la variabilidad interindividual en la relación PK/PD del fármaco, maximizando la respuesta terapéutica. Este enfoque depende, entre otros factores, del margen terapéutico específico de cada mAb. En fases iniciales de desarrollo, suele recomendarse el ajuste según peso corporal.

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

Sin embargo, la alta selectividad de la mayoría de mAbs permite una mayor flexibilidad posológica, dado su amplio margen terapéutico (162,163).

Aunque no siempre se prioriza en los esquemas de ajuste, la seguridad es un aspecto clave. La administración prolongada de mAbs puede inducir el desarrollo de ADA, que comprometen su efecto. En este contexto, la monitorización de concentraciones séricas y niveles de ADA podría guiar ajustes individualizados y anticipar la pérdida de efectividad (118).

Junto con las razones clínicas y de seguridad, el componente económico adquiere cada vez más relevancia. Dado el elevado coste y uso crónico de estos tratamientos, su optimización en pacientes bien controlados representa una oportunidad para contener el gasto sanitario de forma sostenible (166).

En conjunto, la individualización de la dosificación de mAbs se plantea como un objetivo prioritario, con potencial para mejorar la relación coste-efectividad, reducir la carga para el paciente y preservar el beneficio clínico (87,167–171).

1.3.1.2. ¿Cómo se puede optimizar?

La optimización de la dosis de terapias biológicas podría basarse desde dos enfoques principales: según la evolución clínica del paciente, incluyendo síntomas, función pulmonar y biomarcadores, o bien, mediante la monitorización de niveles séricos del fármaco. Ambas estrategias buscan mantener la efectividad terapéutica minimizando la exposición innecesaria, reducir el riesgo de efectos adversos y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario (87,159,164,171,172).

En la práctica clínica, una respuesta favorable permite considerar el mantenimiento de la pauta o una reducción progresiva de la dosis. Por el contrario, una respuesta subóptima podría justificar la intensificación del tratamiento, entendiendo este concepto como el aumento de la dosis o la frecuencia de administración para alcanzar o recuperar la respuesta óptima; o bien, el cambio a otro biológico. En los casos en que se dispone de C_p , y existe una relación conocida entre niveles y respuesta clínica, esta información puede integrarse en la toma de decisiones, apoyando el desarrollo de algoritmos de optimización que combinen criterios clínicos y farmacocinéticos (159).

En aquellos pacientes que alcanzan un buen control clínico de forma mantenida se puede reducir dosis mediante diferentes estrategias: aumento progresivo del intervalo de administración o la reducción de dosis, que a su vez pueden repetirse si se mantiene la respuesta clínica, permitiendo una reducción gradual y segura de la exposición al fármaco. La periodicidad entre reducciones suele ser de al menos 6 meses, en consonancia con la

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

semivida prolongada de los mAbs, lo que permite que el fármaco establezca sus niveles en el organismo y facilita una valoración más precisa de la respuesta clínica. Durante este proceso, es esencial realizar una monitorización estrecha, prestando especial atención a signos de exacerbaciones, recaídas o deterioro funcional. En caso de pérdida de efectividad, se debe reestablecer el esquema terapéutico previo (87,88,173–175).

En algunas especialidades, como la oftalmología, se han desarrollado esquemas estructurados de optimización, como el tratamiento “según necesidad” (*pro re nata*) o el enfoque “*treat and extend*”, que ajustan la frecuencia de administración en función de la actividad de la enfermedad. Estos modelos han demostrado beneficios en términos de reducción de la carga asistencial y mejora de la relación coste-efectividad, con una pérdida clínica marginal, y podrían constituir un marco aplicable a otros tratamientos biológicos (176,177).

Este planteamiento se enmarca en la monitorización terapéutica de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring* (TDM)), que parte de la premisa de que, para una misma dosis, puede existir una variabilidad interindividual significativa de los niveles séricos, lo que puede explicar diferencias en la respuesta clínica. No obstante, su aplicación requiere ciertos requisitos: una ventana terapéutica bien definida, una relación estable entre dosis, niveles y efecto, la disponibilidad de técnicas analíticas validadas y el conocimiento del momento óptimo de extracción. Además, los niveles deben interpretarse en combinación con variables clínicas y biológicas (159,178).

El uso de TDM está más extendido en áreas como la reumatología o la enfermedad inflamatoria intestinal, donde ha demostrado beneficios en términos de efectividad, seguridad y eficiencia económica (174,179). En asma grave, el uso de TDM con mAbs aún no forma parte de la práctica clínica habitual, dado que no se dispone de rangos terapéuticos validados, ni de evidencia robusta que respalde su implementación sistemática (169,180).

La cuantificación de niveles de mAb en suero es técnicamente compleja debido a la coexistencia de fármaco libre e inmunocomplejos, requiriéndose técnicas basadas en la unión de ligandos o procedimientos analíticos avanzados (29). Entre los primeros, destacan los inmunoensayos, como el ELISA indirecto, que capturan el mAb mediante su antígeno diana inmovilizado en placa y cuantifican la fracción libre funcional. En paralelo, los bioensayos funcionales permiten evaluar su actividad biológica *in vitro* (por ejemplo, la inducción de citotoxicidad dependiente de anticuerpo (181–183).

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

De la asociación de niveles séricos y la respuesta terapéutica se han establecido concentraciones de fármaco a alcanzar para una respuesta terapéutica. Que entre poblaciones de pacientes podría haber una variabilidad, relacionada estrechamente con la carga inflamatoria, el uso de otros fármacos y la duración de la enfermedad (184).

La decisión de optimizar debe realizarse de forma individualizada, seleccionando pacientes con buena respuesta clínica mantenida. Además, es importante consensuar con el paciente la decisión, explicando el objetivo de reducir dosis sin comprometer la efectividad y la necesidad de una monitorización estrecha durante el proceso (173).

Existen algoritmos propuestos para guiar la reducción de dosis de biológicos. Uno de ellos, adaptado del grupo de Chapman TP (173), establece criterios clínicos, funcionales y de biomarcadores para seleccionar candidatos, define el momento de extracción de niveles y plantea umbrales de C_p que permiten decidir entre mantener, reducir o suspender la pauta. Este tipo de enfoques permiten avanzar hacia una medicina más personalizada y eficiente.

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

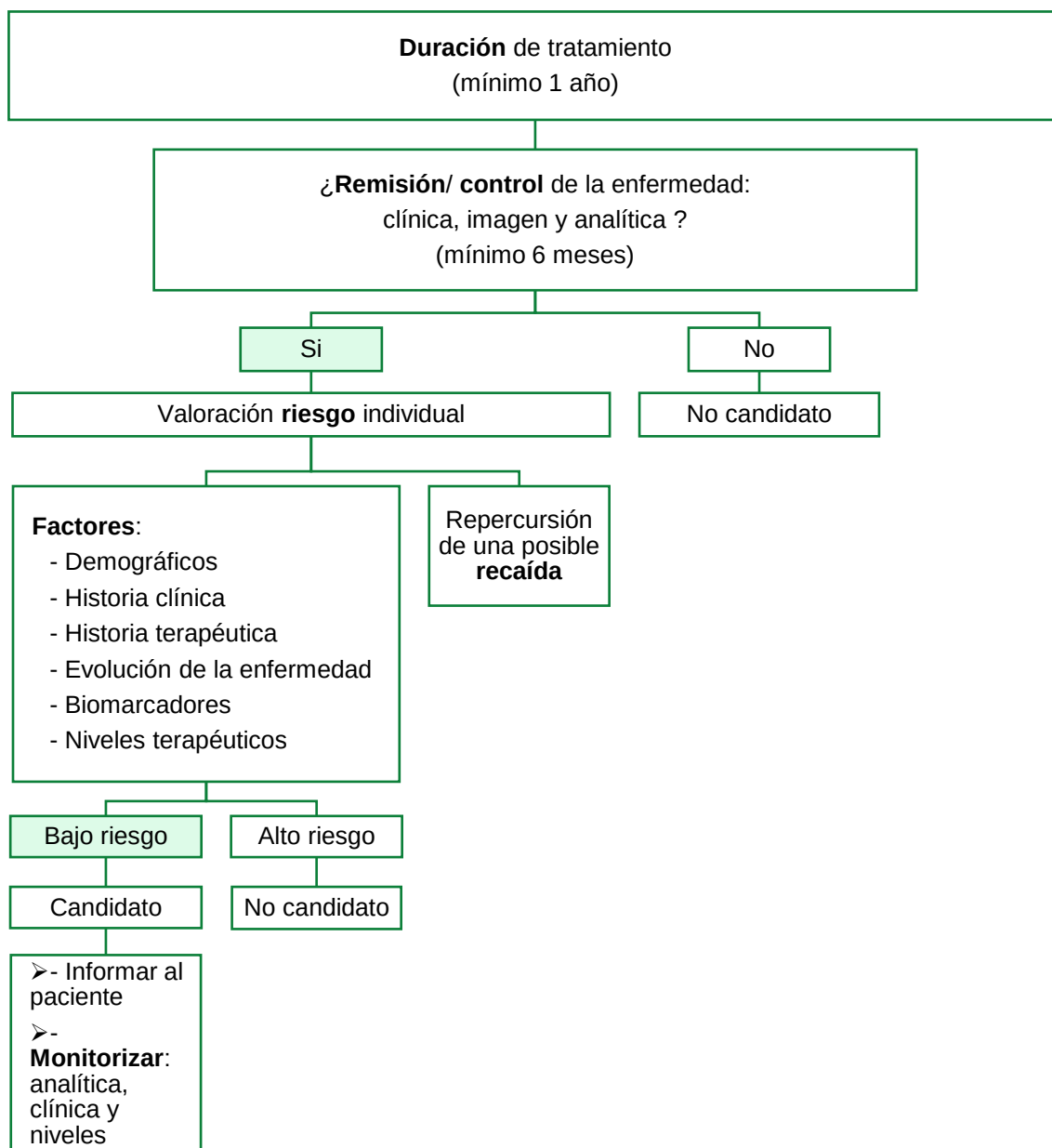


Figura 29. Esquema de decisión para la optimización terapéutica.

Elaborado a partir de (173).

1.3.1.3. ¿Cuándo es útil o necesario?

Según diferentes autores, la optimización de la dosis de mAbs se puede considerar en los siguientes escenarios:

- En pacientes con respuesta sostenida, especialmente durante la fase de mantenimiento, la continuación de la dosis estándar puede conducir a concentraciones supratrapéuticas, con el consiguiente incremento del riesgo de

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

efectos adversos y de costes innecesarios. En este contexto, la optimización del tratamiento mediante reducción de dosis o espaciamiento de las administraciones, constituye una alternativa potencialmente segura y eficaz, llegando incluso a considerarse estrategias como las “vacaciones terapéuticas”, particularmente en enfermedades inmunomediadas caracterizadas por fases prolongadas de remisión (89,173).

- En situaciones de falta de respuesta, ya sea primaria, parcial, o secundaria, el ajuste puede ser útil para confirmar niveles subóptimos, detectar presencia de ADA o reorientar la estrategia terapéutica (89,185).
- En determinados subgrupos de pacientes, la optimización individualizada cobra especial relevancia: personas con obesidad, peso muy bajo, edad pediátrica o avanzada, entre otros. Estas características pueden influir en la farmacocinética (por ejemplo, volumen de distribución o aclaramiento). Aunque se han descrito diferencias entre sexos, como un menor V_d y aclaramiento más lento en mujeres, no han demostrado un impacto clínico significativo (184,186,187).

Por último, desde una perspectiva de sostenibilidad, el elevado impacto presupuestario de estas terapias refuerza la necesidad de protocolos de optimización en unidades multidisciplinarias, integrando farmacéuticos y clínicos, para implementar estrategias coste-efectivas de forma segura y personalizada (88,188).

1.3.2. Herramientas de monitorización y cuantificación de biológicos

La base de un inmunoensayo tipo ELISA para la cuantificación de mAbs en suero, consiste en la captura específica del fármaco en una placa sólida, seguida de su detección mediante un anticuerpo secundario marcado con una enzima o fluoróforo. Este tipo de ensayo permite determinar la fracción libre o en exceso del mAb circulante en sangre, lo que refleja su disponibilidad plasmática y exposición sistémica (189). Sin embargo, una de sus principales limitaciones es la imposibilidad de cuantificar los niveles totales de fármaco en sangre, es decir, la cantidad de fármaco unida al antígeno.

A continuación, se resumen los distintos tipos de ELISA utilizados habitualmente:

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

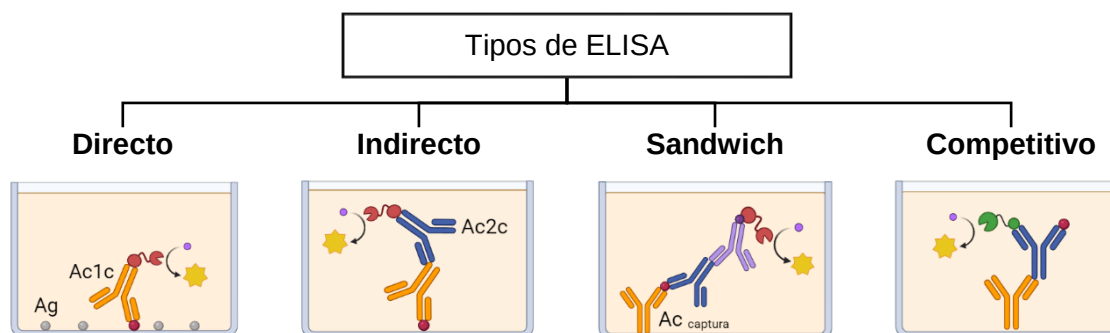


Figura 30. Tipos de ELISA.

Ac: anticuerpo; Ac1c: anticuerpo primario conjugado; Ac2c: anticuerpo secundario conjugado; Ag: antígeno.

Elaboración propia a partir (182).

Tal como se muestra en la Figura 30, las principales diferencias entre los tipos de ELISA, radican en el modo de inmovilización del antígeno, la estrategia de detección (uso de uno o dos anticuerpos), la especificidad (mayor en el tipo sándwich) y la sensibilidad, generalmente superior en el ELISA indirecto.

En el contexto de la cuantificación de mAbs, las técnicas de referencia son los ensayos de unión de ligando, particularmente el ELISA indirecto y el ELISA tipo *sandwich* (182). Las ventajas y desventajas de ambos se resumen a continuación (190):

- **ELISA indirecto.**

Ventajas: permite el uso de diversos anticuerpos secundarios (Ac2) que reconocen un mismo anticuerpo (el fármaco a estudio), aumentando la versatilidad y la señal.

Desventajas: protocolos largos y mayor riesgo de reactividad cruzada del Ac2.

- **ELISA tipo sándwich.**

Ventajas: alta especificidad, ya que el antígeno es reconocido simultáneamente por dos anticuerpos distintos: anticuerpo de captura (AcC) y anticuerpo de detección (AcD).

Desventajas: requiere dos anticuerpos que reconozcan epítopos distintos y funcionen de manera sinérgica.

Independientemente del tipo de ELISA, se trata de técnicas multietapa que requieren una optimización cuidadosa de las condiciones experimentales. Las etapas fundamentales del procedimiento son: captación del antígeno, bloqueo, adición de muestras/estándares, detección por el Ac2 conjugado (Ac2c) y medición de la señal de detección (señal colorimétrica).

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

Aunque existen kits comerciales para algunos mAbs, el desarrollo de un ELISA casero puede ser más flexible y coste-efectivo a largo plazo. En la Figura 31, se representan las fases clave para su desarrollo y validación (185). Para su optimización, es fundamental considerar factores como la molécula inmovilizada, las características de los tampones, y los tiempos y temperaturas de incubación (191). En cuanto a la muestra de suero, es importante tener en cuenta la semivida del mAb y estandarizar el momento de extracción, que suele realizarse en el valle (justo antes de la siguiente dosis), para mejorar la comparabilidad entre pacientes (178).

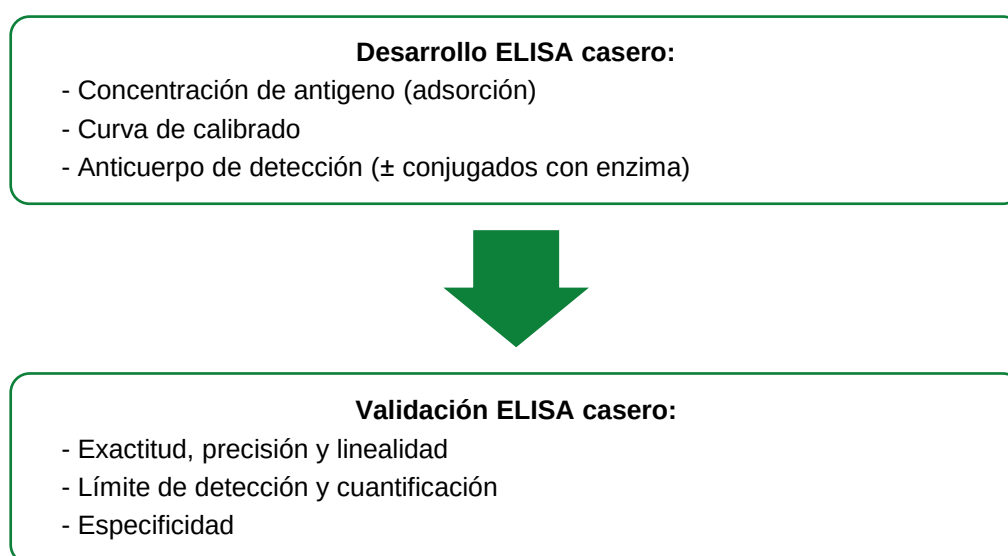


Figura 31. Diagrama de flujo: desarrollo de un ELISA casero.

Elaboración propia a partir de (185).

La validación de un inmunoensayo para la determinación de fármacos en suero es un proceso dinámico que permite establecer el grado de fiabilidad de una técnica analítica, para obtener resultados precisos y reproducibles. En el caso de los ELISA desarrollados de forma casera, las guías de la EMA y la FDA recomiendan evaluar al menos los siguientes diez parámetros: especificidad/selectividad, rango de cuantificación, linealidad, sensibilidad, exactitud, precisión (repetibilidad y reproducibilidad), límite de detección, límite de cuantificación, recuperación y robustez (192–194).

1. INTRODUCCIÓN | 1.3. Optimización de las terapias biológicas

1.3.3. Optimización de terapias biológicas en enfermedades inmunomediadas

1.3.3.1. Evidencia de estrategias de desescalada y escalada de dosis

En esta sección se resume la evidencia disponible sobre estrategias de optimización de terapias biológicas implementadas en la práctica clínica, que incluyen optimización de dosis por respuesta parcial o pérdida de efectividad y reducciones de dosis en pacientes controlados. Este fenómeno ha sido ampliamente descrito en diversas enfermedades inmunomediadas.

Ejemplo del primer escenario, es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en la que se estima que hasta un 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn necesitan una intensificación del tratamiento biológico en algún momento del curso clínico (195). Esta intensificación puede implicar un aumento de dosis o de la frecuencia de administración, con el objetivo de recuperar el control clínico (196).

En la Tabla 12 se recogen los estudios más relevantes en distintas enfermedades inmunomediadas. Sus principales limitaciones incluyen el diseño del estudio (observacional retrospectivo, no ciego y sin grupo control), el reducido tamaño muestral, la presencia de sesgos de selección, la limitada potencia estadística, la ausencia de criterios estandarizados y protocolizados, así como un seguimiento de corta duración.

Algunos trabajos han evaluado la sostenibilidad del control clínico tras la reducción de la dosis. Por ejemplo, en el ámbito de la reumatología, hasta un 40%- 60% de los pacientes mantienen el control de la enfermedad tras reducir o suspender el biológico, siendo la reducción de dosis (más que la suspensión), la estrategia con mayores tasas de éxito (197).

Los resultados específicos para omalizumab, benralizumab y mepolizumab se desarrollan en los apartados 3.4.1, 3.4.2 y 3.4.3, respectivamente.

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

Tabla 12. Características y resultados de los estudios individuales que evaluaron estrategias de optimización (reducción de dosis y frecuencia de administración).

Año	Fármaco	Enfermedad	Estrategia (reducción)	Control	Criterio de control	% con criterio de control
2017 (198)	Adalimumab y etanercept	Artritis reumatoide	Dosis	36 meses	Actividad de la enfermedad, calidad vida, radiografía y eventos adversos	63,9%
2012 (199)	Adalimumab	Artritis psoriásica	Dosis	29 meses	Actividad de la enfermedad	88,6%
2020 (200)	Adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab	EspA axial	Dosis	24 meses	Parámetros analíticos	84,5% mantuvieron reducción
2013 (201)	Etanercept	EspA	Frecuencia administración	22 meses	Actividad de la enfermedad	86,3%
2015 (202)	Adalimumab, etanercept	Artritis reumatoide	Frecuencia administración	18 meses	Actividad de la enfermedad (DAS-28)	Recaídas (reducción vs control): 12% vs 10%
2019 (203)	Certolizumab	EspA axial	Frecuencia administración	12 meses	Remisión clínica	Éxito en 79%
2014 (168)	Anti-TNF	Artritis reumatoide	Dosis	10 meses	Remisión clínica	79% mantuvieron criterio de remisión (EULAR)
2021 (204)	Natalizumab	Esclerosis múltiple	Frecuencia administración	72 meses	Actividad de la enfermedad (clínica y radiológica)	70,0%
2024 (205)	Ocrelizumab	Esclerosis múltiple	Dosis	24 meses	Actividad de la enfermedad (clínica y radiológica)	100% †
2021 (196)	Rituximab	Esclerosis múltiple	Dosis	12 meses	Ningún criterio clínico	No ≠ en recaídas ni escala discapacidad ni niveles de Nfl ↑ dosis rituximab → ↓IgG (↓ infecciones)
2020 (206)	Natalizumab	Esclerosis múltiple	Frecuencia administración	12 meses	Actividad de la enfermedad (resonancia) y calidad vida	84% extendieron No hubo recaídas
2021 (207)	Ocrelizumab	Esclerosis múltiple	Frecuencia administración	3 meses	Actividad de la enfermedad	91% libres de recaídas

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

Año	Fármaco	Enfermedad	Estrategia (reducción)	Control	Criterio de control	% con criterio de control
2020 (208)	Adalimumab, etanercept, ustekinumab	Psoriasis	Frecuencia administración	12 meses	Actividad de la enfermedad (PASI)	Éxito en 53% La RD total fue entre 23- 34%
2022 (164)	Dupilumab	Dermatitis atópica	Frecuencia administración	≤ 91 semanas	Actividad de la enfermedad (EASI y biomarcadores)	33% alcanzaron c/4s y 33% c/6-8 s
2024 (209)	Dupilumab	Dermatitis atópica	Frecuencia administración	13 meses	Actividad de la enfermedad (EASI)	21% pacientes RD Grupo reducción: IMC más bajo
2022 (210)	Adalimumab, etanercept, ustekinumab	Psoriasis	Frecuencia administración	12 meses	Actividad de la enfermedad, calidad vida y eventos adversos	41,0%
2025 (211)	IL-17 e IL-23	Psoriasis	Frecuencia administración	12 meses	Actividad de la enfermedad (PASI 100 y PASI 90)	42,9% y 85,7%
2024 (212)	Guselkumab	Psoriasis	Frecuencia administración	10 meses	Actividad de la enfermedad	91,9%
2025 (213)	Omalizumab	Urticaria crónica	Dosis y frecuencia administración	24 semanas	Actividad de la enfermedad (síntomas)	72-80% mantuvieron control clínico
2019 (214)	Adalimumab	Enfermedad inflamatoria intestinal	Frecuencia administración	16 meses	Actividad de la enfermedad (clínica y bioquímica)	63% éxito clínico bioquímico y morfológico
2023 (87)	Dupilumab	RSCcPN	Frecuencia administración	24 meses	Actividad de la enfermedad (síntomas)	74% alcanzaron hasta c/ 6-8 semanas
2024 (215)	Faricimab	Oftalmología	Frecuencia administración	24 meses	Actividad de la enfermedad (agudeza visual)	>60% alcanzaron /16s y ≈ 80% /12s
2016 (176)	Ranibizumab	Oftalmología	Frecuencia administración	24 meses		> 70% alcanzaron frecuencia ≥ 2 meses

Aba: abatacept; ada: adalimumab; DAS: Disease Activity Score; EASI: eczema area and severity index; EspA: espondiloartritis eta: etanercept; EULAR: AsociaciónFT: ficha técnica; IMC: índice de masa corporal; infx: infliximab; m: meses; Nfi: neurofilamentos; PASI: Psoriasis Area Severity Index; RD: reducción de dosis; ritu: rituximab; s: semana; toci:tocilizumab; tto: tratamiento; uste: ustekinumab; ↑: aumento; ↓: disminución; ≠: distintas; ≈: aproximada.

* Desde la reducción. † Seguimiento variable en los pacientes incluidos.PASI: índice la severidad del área de psorias.

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

Además del impacto sobre la efectividad, diversos estudios han explorado las consecuencias de las estrategias de optimización sobre la seguridad del tratamiento. En una revisión sistemática realizada por Bouhuys M *et al.* (216), se analizó la incidencia de efectos adversos, principalmente infecciones y otras manifestaciones clínicas, tras la reducción de dosis de anti-TNF en pacientes con enfermedades inflamatorias de origen dermatológico, reumatológico y digestivo. Los autores concluyeron que no se observaron diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos entre los pacientes que redujeron la dosis y aquellos que mantuvieron el régimen estándar. A pesar de la heterogeneidad entre los estudios incluidos, los autores no recomiendan ajustar la dosis con el único objetivo de reducir los efectos secundarios, dado que la evidencia actual no respalda de forma consistente este beneficio.

A pesar de los resultados prometedores, existen barreras que limitan la implementación de estrategias de optimización en la práctica clínica habitual. Una de las principales es la percepción de que la reducción de dosis conlleva una pérdida del control de los síntomas o un posible daño estructural o funcional a largo plazo. Otro factor relevante es el temor a un fallo secundario, aunque se ha observado que en muchos casos la respuesta terapéutica puede recuperarse al reintroducir la dosis inicial (200,203).

Por otro lado, también influye la percepción del paciente. Aunque muchos expresan el deseo de reducir la dosis, el miedo a perder el beneficio clínico puede generar reticencias y afectar negativamente al éxito de la estrategia (200,203,217,218).

En este contexto, la optimización debe plantearse como una decisión compartida, basada en la confianza mutua entre médico y paciente, guiada por criterios objetivos y clínicos bien definidos (200,217).

1.3.3.2. Evidencia de herramientas para la individualización del tratamiento

La optimización de terapias biológicas puede apoyarse en herramientas objetivas que permiten individualizar el tratamiento de forma segura y eficaz. Entre las más utilizadas destacan los niveles séricos del fármaco, los índices de actividad clínica y la duración de la remisión. Estas estrategias han demostrado utilidad en distintas enfermedades inmunomediadas, guiando decisiones como la escalada o desescalada de dosis según la respuesta del paciente (219,220).

El uso de niveles séricos se ha consolidado como una herramienta clave en la personalización del tratamiento. En pacientes con esclerosis múltiple, el estudio NEXT-MS ajustó la frecuencia de administración de natalizumab según concentraciones valle objetivo

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

(5–10 µg/ml), manteniendo el control clínico con niveles > 2 µg/ml y reduciendo el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva hasta en un 88–94%. El 84% de los 376 pacientes incluidos pudo espaciar las dosis a una media de 5–6 semanas, sin pérdida de efectividad (221).

En EII, se ha propuesto una concentración valle de infliximab ≥ 7 µg/mL, combinada con remisión clínica y biológica, como criterio para reducir el riesgo de recaídas tras la desescalada (219). En colitis ulcerosa, un umbral de golimumab de 2,29 µg/ml se ha asociado a la remisión clínica e histológica (222).

Sin embargo, en otras áreas como en dermatología, los niveles valle no han mostrado una asociación directa con la respuesta clínica y son otros factores como la duración de la enfermedad, la edad de inicio o el PASI basal se han asociado a un buen pronóstico tras la optimización (89).

Durante la pandemia COVID-19, se propusieron estrategias orientadas a espaciar las administraciones de fármacos biológicos con el objetivo de reducir el riesgo de infecciones, especialmente en paciente inmunosuprimidos. En esclerosis múltiple, el ajuste de ocrelizumab según la recuperación de células B CD19+ periféricas (≥ 10 células/µL) permitió ampliar el intervalo de administración a una mediana de 34 semanas (vs. 24 estándar), con bajo riesgo de reactivación. También se investigó el uso de células B de memoria CD19+ como marcador más específico para la programación de infusiones (223–225).

En artritis reumatoide, diversos estudios han demostrado que una remisión clínica mantenida (≥ 6 meses) y un bajo índice de actividad basal (DAS28 entre 1,98 y 2,25) predicen mejor respuesta tras la reducción de dosis de fármacos como etanercept. Sin embargo, la falta de criterios estandarizados para definir “remisión” limita su aplicabilidad universal (197,200,203).

En enfermedades respiratorias, se ha empleado el cuestionario de síntomas nasosinusales (SNOT-22) para guiar la desescalada de dupilumab en pacientes con RSCcPN. A los 6 meses, el 91% logró espaciar las dosis ≥ 4 semanas, y el 23% a ≥ 8 semanas, con beneficios mantenidos en síntomas, olfato y hallazgos endoscópicos (226).

En desarrollo y validación de técnicas ELISA ha facilitado la cuantificación de niveles de fármacos como adalimumab, infliximab o eculizumab promoviendo su integración tanto en investigación como en práctica clínica habitual (185,227,228).

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

1.3.3.3. Impacto económico de la optimización terapéutica de los mAbs

El elevado coste de los mAbs representa una presión creciente sobre los sistemas sanitarios. Su uso se ha expandido rápidamente en áreas como la dermatología, reumatología, neumología o digestivo, tanto por el aumento de indicaciones como por el número creciente de pacientes candidatos. Se estima un incremento anual del gasto global en mAbs del 11 al 13% anual entre 2023 y 2030, con un volumen proyectado de 450.000 millones de dólares en 2028. El coste anual por paciente puede oscilar entre 15.624\$ y 143.833\$, según la patología y el fármaco utilizado (100,166).

Si se analiza el gasto en medicamentos biológicos por área terapéutica, se observa un notable impacto económico. En el caso de la EII, entre 2014 y 2019, infliximab y adalimumab representaron aproximadamente el 85% del gasto total en terapias biológicas. Además, en un período de 10 años, la proporción del coste total atribuible a los anti-TNF en esta enfermedad se incrementó del 34% al 65% (195).

En este contexto, las estrategias de optimización, como el ajuste de dosis, la disminución de la frecuencia de administración o la retirada en pacientes en remisión, se plantean no solo como alternativas clínicamente razonables, sino también como herramientas necesarias desde una perspectiva de sostenibilidad. Un ejemplo claro es el estudio de van der Lans R *et al.* (87), donde el aumento del intervalo de administración de dupilumab en pacientes con RSCcPN permitió una reducción aproximada del 25% en el coste anual del tratamiento, sin pérdida significativa de eficacia clínica.

La Tabla 13 resume algunos ejemplos de impacto económico derivados de estrategias de optimización en diferentes especialidades médicas:

Tabla 13. Impacto económico de la optimización de terapias biológicas en diferentes especialidades (coste por paciente).

Especialidad	Tratamiento	Estrategia de optimización	Impacto económico (€)
Digestivo (229)	Infliximab	Reducción de dosis y frecuencia	-421 €▲
Reumatología (230)	Adalimumab Etanercept		-12.280* (-10.502, -14.104)
Dermatología (231)	Adalimumab Etanercept Ustekinumab	Reducción de frecuencia	-3.820" (-3.099, -4.509)
Neurología (232)	Natalizumab		-4.328" (-3.687, -5.170)
Respiratorio (87)b	Dupilumab		-12.263†

*: período de 18 años, ": período 12 meses, ▲: período de mes, †: período dos años.

Los valores negativos representan ahorro respecto al tratamiento estándar.

1. INTRODUCCIÓN

1.3. Optimización de las terapias biológicas

En los próximos años se prevé un aumento en la disponibilidad de biosimilares, lo que contribuirá a una reducción significativa de los costes asociados a las terapias biológicas. Este avance, combinado con estrategias de optimización como la reducción de dosis o disminución de la frecuencia de administración, podría favorecer el posicionamiento de estos tratamientos como opciones más coste-efectivas en la práctica clínica (171).

La optimización terapéutica se alinea con los principios de la medicina basada en el valor, que persigue maximizar los resultados en salud con el menor uso posible de recursos, priorizando no solo la efectividad de un fármaco, sino también su eficiencia. Por ello, resulta fundamental integrar de forma sistemática la evaluación económica en la toma de decisiones clínicas, especialmente en enfermedades crónicas en las que el uso de biológicos es prolongado y conlleva un importante impacto económico. Desde una perspectiva de salud pública, la implementación de estrategias de optimización con evaluación de coste-efectividad puede contribuir a garantizar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, permitiendo redistribuir recursos y ampliar el acceso a terapias innovadoras sin comprometer la calidad de la atención. Esta aproximación debe adaptarse a las particularidades de cada especialidad y contexto asistencial, integrando herramientas como el TDM, los modelos farmacocinéticos poblacionales y la toma de decisiones compartida entre clínico y paciente (233).

1.3.4. Optimización de terapias biológicas en asma

En el asma grave, la necesidad de optimizar las terapias biológicas se debe a la marcada heterogeneidad clínica y biológica de la enfermedad y a la variabilidad en la respuesta individual (62,67,165). Un ejemplo claro es omalizumab, cuya dosificación se establece según peso e IgE basal, aunque no siempre garantiza una exposición adecuada (187). De forma similar, la efectividad de los anti IL-5 o dupilumab puede variar según características clínicas como obesidad o intensidad de la inflamación (209,234). En este contexto, la monitorización farmacocinética mediante inmunoensayos (229) y el uso de marcadores clínicos y biológicos (103) permiten individualizar la dosificación y guiar decisiones sobre escalado, reducción, cambio o suspensión del tratamiento, favoreciendo así un uso más eficiente y preciso de estas terapias en la práctica clínica (202,235).

Recientemente, Wechsler ME *et al.* (236) revisaron la literatura sobre el manejo del asma una vez alcanzado un control sostenido con el uso de biológicos. En dicha revisión, se plantean diversas estrategias de optimización (Figura 32), entre ellas la reducción de la dosis o la ampliación del intervalo de administración, directamente relacionadas con el objetivo de esta tesis. Los autores señalan que, considerando la semivida de los fármacos,

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

así como un menor grado de severidad de la enfermedad o una reducción de biomarcadores desde el inicio del tratamiento, estas estrategias podrían ser factibles. A modo de ejemplo, Garvey E *et al.* (237) demostraron la posibilidad de espaciar la administración de dupilumab a intervalos de cuatro semanas. No obstante, se resalta la necesidad de nuevos ensayos clínicos que confirmen la eficacia y seguridad de estas pautas fuera de las recomendaciones actuales de ficha técnica.

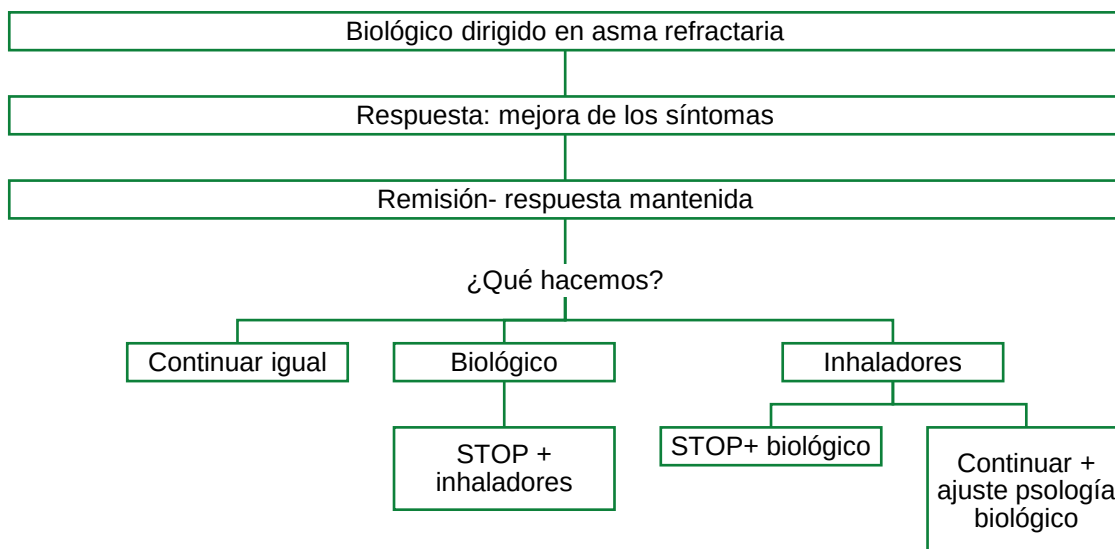


Figura 32. Enfoques de estrategias terapéuticas en pacientes con AG controlada

Adaptado de: Wechsler ME *et al.* *How to Adjust Asthma Management Once Asthma Is Controlled on Long-Term Biologic Therapy.* J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2025. DOI: 10.1016/j.jaip.2025.05.031 (236).

El ensayo clínico OPTIMAL, de Soendergaard MB *et al.* (238), evaluó por primera vez una estrategia protocolizada de reducción de dosis de biológicos anti IL-5/ IL-5R α en pacientes con asma grave bien controlada. El algoritmo se basó en parámetros clínicos y biológicos (eosinofilia ≤ 300 céls/L, ausencia de exacerbaciones y preservación de la función pulmonar, pérdida $\leq 15\%$), y permitió espaciar o incluso suspender la administración en un número significativo de pacientes (78%, 29/37), sin pérdida de efectividad en términos de exacerbaciones ($p=0,13$), control del asma o función pulmonar tras 52 semanas de seguimiento. Los resultados sugieren que, en pacientes con un perfil de “remisión inmunológica”, la individualización y reducción de la dosis es factible y segura, mientras que aquellos con mayor inflamación basal podrían presentar un riesgo superior de pérdida de control. Este estudio constituye una evidencia clave de que la optimización

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

de biológicos en asma grave es una estrategia viable y con importantes implicaciones clínicas y económicas.

Una revisión sistemática reciente recopiló la evidencia disponible sobre la reducción de dosis y el alargamiento de intervalos en biológicos dirigidos a la inflamación T2. Los autores concluyen que, aunque los estudios son aún limitados y heterogéneos, las estrategias de optimización en pacientes con asma grave controlada son factibles y no parecen comprometer la efectividad clínica a corto plazo. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos de mayor tamaño y duración para consolidar esta práctica (239).

1.3.4.1. Evidencia ajuste dosis de omalizumab

Diversos estudios han puesto en duda si es necesario mantener indefinidamente una dosis fija de omalizumab en pacientes con asma grave, proponiendo estrategias alternativas como la suspensión o el ajuste individualizado del tratamiento (130,235,240). Este enfoque se fundamenta, entre otros factores, en el descenso progresivo de la producción endógena de IgE a lo largo del tratamiento, posiblemente vinculado a la reducción de las células B productoras de IgE, y en otros mecanismos antiinflamatorios descritos para omalizumab (241,242).

Uno de los estudios más relevantes es el ensayo XPORT (243), un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico que comparó la evolución de pacientes con asma grave que continuaron el tratamiento con omalizumab frente a aquellos que lo suspendieron tras haber alcanzado un buen control clínico. Los resultados mostraron que el 52% de los pacientes que suspendieron el tratamiento presentaron una exacerbación, en comparación con el 33% de quienes continuaron con omalizumab. Al inicio del estudio no se observaron diferencias significativas en los recuentos de eosinófilos ni en los niveles de FE_{NO} entre ambos grupos. Sin embargo, tras la retirada del tratamiento, los pacientes que sufrieron exacerbaciones presentaron valores más elevados de eosinófilos y FE_{NO} en comparación con aquellos que no experimentaron exacerbaciones.

El estudio OMADORE (244) evaluó un protocolo de reducción progresiva de dosis de omalizumab hasta el 50%. Incluyó 35 pacientes en tratamiento con omalizumab al menos un año, corticodependientes a dosis mínima tolerada y con una espirometría con valores iguales o mejores al inicio. En este estudio se consiguió la retirada total en un 34% de pacientes, la reducción parcial en un 23% y fue imposible modificar la dosis en un 43%. Los resultados apoyaron la viabilidad de disminuir la dosis de forma gradual. Sin embargo, el estudio subraya que este proceso debe realizarse de forma escalonada, es decir, en

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

reducciones sucesivas y controladas, para minimizar el riesgo de recaídas, y sugiere que el momento óptimo sería entre el segundo y cuarto año de tratamiento.

De forma similar, Molimard M *et al.* (240) observaron que, tras suspender el omalizumab, el 55,7% de los pacientes perdieron el control del asma, de estos más de la mitad sucedió de forma paulatina posterior al año de suspensión. Cabe destacar que 4 pacientes no respondieron a la reintroducción de omalizumab. Aquellos con más de 3,5 años de tratamiento, el riesgo de pérdida de control fue menor.

El estudio de Huang W *et al.* (245) comparó esquemas de tratamiento continuo con omalizumab durante al menos 10 meses frente a un tratamiento breve de solo 4 meses. El continuo mostró beneficios claros en reducción de exacerbaciones, mejoría en función pulmonar, menor necesidad de OCS y un mejor control del asma. En cambio, el grupo de solo 4 meses presentó peores resultados a 12 meses: aumento de exacerbaciones y deterioro de la función respiratoria.

Por otro lado, Slavin RG *et al.* (129) evaluaron la evolución de los síntomas de asma y los parámetros farmacocinéticos e inmunológicos tras la suspensión de omalizumab. En este grupo se evidenció una reaparición progresiva de los síntomas que se correlacionó de forma significativa con la disminución de las concentraciones séricas de omalizumab y el incremento de los niveles de IgE libre en sangre.

Más allá de su indicación en asma, en la urticaria crónica, donde la pauta habitual es de 300 mg cada 4 semanas, se ha estudiado la posibilidad de prolongar progresivamente el intervalo de administración de omalizumab. En el trabajo de Aghdam M. *et al.* (246), el 73% de los pacientes logró espaciar las dosis a 6 semanas, el 57% a 8 semanas, y únicamente el 18 % no consiguió superar el intervalo estándar de 4 semanas. Cabe destacar que el ajuste del intervalo se realizó exclusivamente en función de la evolución clínica sin recurrir a biomarcadores. Los autores subrayan que esta estrategia, además de mantener el control clínico, se asocia con una reducción en la frecuencia de visitas médicas, menor carga económica y una mejor calidad de vida para los pacientes.

Finalmente, se ha descrito una notable variabilidad en la relación entre IgE y Cp de omalizumab, lo que ha motivado el uso de Therapeutic Drug Monitoring (TDM) como estrategia para individualizar la posología. Aunque su implementación en la práctica clínica aún no está estandarizada, se ha planteado que el TDM podría constituir una herramienta prometedora para optimizar la eficacia, la seguridad y la coste-efectividad del tratamiento en el futuro (130).

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

En conjunto, la evidencia disponible indica que, en pacientes con buena respuesta, estables y con tratamiento mantenido, es posible plantear estrategias de reducción o ajuste del tratamiento con omalizumab. No obstante, los resultados también alertan sobre el riesgo de recaída, especialmente tras suspensiones abruptas o en pacientes con mayor inflamación persistente. Se requieren estudios adicionales que permitan establecer criterios objetivos y seguros para guiar esta decisión.

1.3.4.2. Evidencia ajuste dosis de benralizumab

A diferencia de omalizumab, la evidencia disponible sobre la optimización de benralizumab en condiciones reales es muy limitada. No se han publicado estudios observacionales que analicen concentraciones plasmáticas en práctica clínica habitual, ni análisis sistemáticos sobre el impacto de modificar la frecuencia de administración. Actualmente, el conocimiento sobre su farmacocinética proviene casi exclusivamente de ensayos clínicos controlados.

Uno de los principales estudios en este contexto es el de Jin Y *et al.* (247), que desarrollaron un modelo poblacional PK/PD de benralizumab en asma a partir de datos de múltiples ensayos clínicos. Este modelo permitió simular parámetros como la $C_{m\acute{a}x}$, la concentración media en estado estacionario ($C_{media,ss}$) y la C_{valle} en distintos grupos de edad y etnias. No se observaron diferencias relevantes entre población asiática y no asiática ($C_{m\acute{a}x}$: 2,211 vs 1,951 ng/mL; $C_{media,ss}$: 1,088 vs 1,006 ng/mL y C_{valle} : 259 vs 280 ng/mL). En cambio, se detectó mayor exposición en adolescentes frente a adultos, y en niños con peso ≥ 35 kg frente a < 35 kg, lo que sugiere un impacto del peso corporal. Aunque los autores concluyeron que no era necesario ajustar por raza ni edad, es posible que en condiciones de práctica clínica real puedan observarse variaciones no reflejadas en los ensayos clínicos.

En esta misma línea, también se han generado datos en población pediátrica con asma grave. En el estudio TATE (248), se administró benralizumab (10 mg o 30 mg según peso) a 28 niños, observándose $C_{m\acute{a}x}$ de 1.901 ng/mL y 3.119 ng/mL, respectivamente, con un $T_{m\acute{a}x}$ similar (~ 7 días). La exposición obtenida se mantuvo dentro del intervalo de predicción del modelo poblacional en adultos, y ambas dosis lograron una depleción casi completa de eosinófilos.

Además, el comportamiento PK de benralizumab ha sido explorado en otras patologías, como RSCcPN o la urticaria espontánea. En el ensayo OSTRO (249), en pacientes con RSCcPN, se alcanzaron concentraciones de 385,5 ng/mL (rango: $\leq$ LLOQ–1.402,8) en estado estacionario (semana 24) Cinco meses después de la última dosis, el

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

75% de los pacientes tenían niveles indetectables. No se observaron diferencias significativas en la respuesta clínica ni en la eosinofilia tisular según las Cp, lo que sugiere un efecto farmacodinámico sostenido.

Por último, el estudio ARROYO (250) (benralizumab urticaria), en urticaria espontánea, mostró que, tras tres administraciones subcutáneas, la Cp fue de 995 ng/mL en el grupo de 30 mg y de 2.491 ng/mL en el de 60 mg. Esta relación dosis-exposición respalda la linealidad de la farmacocinética de benralizumab.

En conjunto, estos estudios confirman la previsibilidad y linealidad de la farmacocinética de benralizumab, incluso en distintas poblaciones. Sin embargo, la escasez de datos en vida real y la falta de estudios específicos sobre el impacto clínico de ajustar la dosis limitan, por ahora, su aplicación individualizada fuera del contexto de ensayo clínico.

1.3.4.3. Evidencia ajuste dosis de mepolizumab

Al igual que ocurre con benralizumab, actualmente no se dispone de estudios en vida real que reporten concentraciones plasmáticas de mepolizumab en pacientes con AGCN ni de evidencia clínica que evalúe de forma sistemática el impacto de un ajuste en la frecuencia de administración. Por tanto, la información disponible sobre su PK proviene fundamentalmente de ensayos clínicos controlados y comunicaciones científicas puntuales.

Nishimaki T *et al.* (251) analizaron la relación entre las concentraciones de mepolizumab y la respuesta clínica en pacientes con asma grave, observando niveles crecientes a los 3, 6 y 12 meses (11,2 µg/mL, 13,1 µg/mL y 13,8 µg/mL, respectivamente). Los pacientes respondedores mostraban concentraciones significativamente más altas a los 6 y 12 meses, mientras que en los no respondedores los niveles permanecían estables. Además, se identificó una correlación inversa entre las concentraciones plasmáticas y variables como el peso, el IMC y la IgE total especialmente en los respondedores. Los autores plantean la posibilidad de considerar un ajuste de dosis en pacientes obesos sin respuesta clínica, lo que refuerza el potencial interés de la monitorización de niveles para optimizar el tratamiento, si bien se requieren estudios adicionales para confirmarlo.

En una comunicación científica presentada en el Congreso EAACI 2025 (252), se evaluaron las concentraciones valle de mepolizumab en pacientes con asma grave estable. La media observada fue de 14,6 µg/mL con una amplia dispersión interindividual de concentraciones. Tras la ampliación del intervalo de administración, los niveles se

1. INTRODUCCIÓN| 1.3. Optimización de las terapias biológicas

redujeron también de forma variable entre individuos, por lo que los autores remarcan la necesidad de personalizar los intervalos de dosificación.

En población pediátrica (<12 años) con asma grave, se ha descrito un perfil PK distinto al de los adultos. En un estudio de caracterización OK con dosis ajustadas por peso (40 mg o 100 mg SC), se obtuvieron concentraciones plasmáticas superiores (17,8 µg/mL y 28,5 µg/mL, respectivamente) en comparación con adultos (22,3 µg/mL) y un aclaramiento menor (0,09 y 0,15 L/día frente a 0,20 L/día). Para la misma dosis de 100 mg, la exposición sistémica fue casi el doble (razón de exposiciones: 1,97), lo que sugiere que podrían ser necesarios ajustes específicos en este grupo etario (253).

En el tratamiento de la GEPA, el ensayo clínico MIRRA (254) justificó la aprobación de mepolizumab a una dosis de 300 mg/4 semanas por vía SC. Más recientemente, Vultaggio A *et al.* (255) mostraron que la dosis de 100 mg cada 4 semanas durante 12 meses en pacientes con GEPA y AGNC permitía mantener el control clínico y reducir la carga inmunosupresora sin recaídas evidentes. Sin embargo, el carácter observacional del estudio y el tamaño muestral limitado limita sus implicaciones clínicas.

De forma complementaria, un estudio unicéntrico italiano evaluó la efectividad y seguridad de un ajuste de dosis de 300 mg/4 semanas a 100 mg/4 semanas en pacientes con GEPA en remisión. Tras una media de 26,5 meses, el 27% de los pacientes tratados en los últimos 10 años redujeron la dosis. De ellos el 50% mantuvo remisión completa durante un seguimiento medio de 27,5 meses, mientras que el resto presentó únicamente síntomas nasales, sin recurrencia de asma ni vasculitis, requiriendo en algunos casos optimización de la terapia local o recuperación de la dosis inicial (256).

En pacientes con síndrome hipereosinofílico (HES), aunque la dosis aprobada de mepolizumab es de 300 mg/4 semanas, experiencias clínicas en vida real han mostrado que algunos pacientes en remisión pueden mantener el control clínico con dosis reducidas de 100 mg/4 semanas. Del mismo modo, en casos de pérdida de respuesta, se ha propuesto valorar el incremento de dosis de forma individualizada, si bien no existen estudios aleatorizados que respalden estas estrategias (234,257).

En resumen, los datos disponibles reflejan una variabilidad interindividual en la exposición a mepolizumab, influida por factores como el peso y la respuesta clínica. Aunque la evidencia aún es limitada, la monitorización de niveles podría contribuir a personalizar la dosis, especialmente en función de la respuesta obtenida y de la actividad de la enfermedad. Se requieren estudios adicionales que definan estrategias de optimización seguras y efectivas (234,255,256).

1. INTRODUCCIÓN| 1.4. Impacto social y económico del asma

1.4. Impacto social y económico del asma

El carácter crónico del asma, junto con la elevada proporción de pacientes que no alcanzan un adecuado control de la enfermedad, determina una carga sanitaria y social considerable. Por este motivo, su manejo ha sido incorporado como prioridad dentro del Plan de Acción Mundial de la OMS para la prevención y control de las enfermedades no transmisibles, así como en la Agenda 2030 de las Naciones Unidas (3,258).

A nivel global, el 47,5% de los pacientes presentan asma no controlada y esta cifra se eleva hasta el 70,1% entre aquellos con formas graves de la enfermedad, aunque como se ha mencionado en el apartado de prevalencia, el AGNC solo afecta aproximadamente al 4,9% del total de pacientes asmáticos (5). Entre los principales factores de riesgo que contribuyen a la falta de control se encuentran la contaminación ambiental, el tabaquismo, el uso incorrecto de inhaladores de rescate o medicación de control y la presencia de comorbilidades. Estos factores no solo dificultan el manejo de la enfermedad, sino que también incrementan el riesgo de efectos adversos asociados al uso crónico de corticoides orales y aumentan la morbilidad (259).

A pesar de los avances terapéuticos, el asma continúa asociándose a una mortalidad relevante. En 2019 se estimaron alrededor de 455.000 fallecimientos a nivel mundial, la mayoría vinculados a formas graves o mal controladas de la enfermedad (3).

El asma tiene un elevado impacto en la calidad de vida de los pacientes. En el estudio de Khan AH *et al.* (5), se observó un deterioro significativo de la actividad diaria, con una limitación de hasta el 54,8% en los pacientes con asma grave (AG). En los cuestionarios de calidad de vida se constató un claro deterioro tanto en el componente físico como mental: en el SF-12 físico, los pacientes con AG presentaron una puntuación media de 41,0, frente a 46,5 en la población sin asma; en el SF-12 mental, la puntuación media fue de 42,5 en AG frente a 46,9 en los controles; y en el índice EQ-5D, la puntuación media fue de 0,7 en AG frente a 0,8 en controles. Este deterioro se traduce también en un importante impacto laboral, con tasas de ausentismo laboral que oscilan entre el 16,4% en los casos leves hasta el 22,3% en los pacientes con AG. De forma global, el deterioro total de la productividad laboral alcanzó un 39,3% en los pacientes con asma grave, reflejando el impacto combinado de la pérdida de días de trabajo y la disminución del rendimiento laboral durante la jornada.

Aunque el asma presenta una baja tasa de mortalidad, la carga clínica y funcional del asma, especialmente en los pacientes con formas graves y mal controladas, se traduce en

1. INTRODUCCIÓN| 1.4. Impacto social y económico del asma

una elevada repercusión económica tanto para el sistema sanitario como para la sociedad (9,94).

El impacto económico del asma resulta de la combinación de costes directos, asociados al uso de recursos sanitarios como hospitalizaciones, visitas médicas y tratamientos farmacológicos, y costes indirectos derivados de la pérdida de productividad laboral y el absentismo (260). A nivel nacional, el Documento de Consenso Español de Asma Grave (261) en adultos estima un coste sanitario incremental anual (coste directo) de 11.703 € por paciente con AG frente a sujetos sin asma, y un coste no sanitario incremental (coste indirecto) de 3.461 €.

Diversos estudios han evaluado el impacto económico del asma en función de su gravedad clínica, observándose que el gasto sanitario prácticamente se duplicaba al aumentar la severidad de la enfermedad. A nivel internacional, el ensayo estadounidense TENOR (262) comparó el impacto económico del asma grave en pacientes controlados y no controlados, con un gasto anual de 6.452 \$ y 14.212 \$, respectivamente, confirmando el elevado coste asociado a la falta de control. Estudios previos ya habían documentado un coste considerable del asma en Estados Unidos.

En España, el estudio prospectivo realizado por Martínez-Moragón E *et al.* (263) en 2009, en un período previo a la introducción de terapias biológicas, analizó los recursos sanitarios y no sanitarios de 627 pacientes con asma intermitente (21,2%), leve (24,6%), moderada (27,6%) y grave (26,6%) durante 12 meses. Se observó que el coste anual por paciente alcanzaba 1.726€, aumentando hasta 2.635 € en el asma grave. A nivel nacional, se estimó un coste global del asma en España de 1.480 millones de € anuales.

Posteriormente, Domingo C *et al.* (9) analizaron retrospectivamente una cohorte de pacientes diagnosticados de asma al menos desde hacía un año, durante 2016-2017, ya en el contexto de las terapias biológicas. El 7,7% presentaba asma grave; de ellos, el 64,1% tenía AGNC el 31,2% era corticodependiente y solo el 3,8% recibía biológicos. En este estudio, los costes anuales por paciente fueron de 2.841 € en los pacientes controlados y de 5.890 € en los no controlados. El incremento del gasto se asoció a la falta de control, el número de exacerbaciones, la eosinofilia, el uso crónico de GCO, la comorbilidad y la edad.

En conjunto, tanto en el ámbito internacional como en el nacional, la evidencia demuestra que la falta de control y la gravedad del asma se asocian a un incremento sustancial de los costes sanitarios, incluso en la era de las terapias biológicas (9,262,263).

Las nuevas terapias biológicas han contribuido a un mejor control clínico del asma, especialmente en los pacientes con formas graves refractarias. No obstante, su

1. INTRODUCCIÓN| 1.4. Impacto social y económico del asma

introducción ha supuesto un incremento significativo en los costes sanitarios a nivel mundial. En España, se estima que los tratamientos farmacológicos representan aproximadamente el 85% de los costes totales en pacientes con AG. Concretamente, el coste farmacológico se multiplica por 12 en los pacientes tratados con terapias biológicas en comparación con aquellos que no reciben este tipo de tratamiento (13.124€ frente a 1.100€ por paciente y año, respectivamente) (94).

Diversos estudios han evaluado el análisis coste -efectividad de la terapias biológicas en distintos contextos internacionales. En Japón, se aplicó un modelo Markov para comparar el tratamiento estándar en monoterapia con la adición de omalizumab en pacientes en vida real. El coste incremental ajustado por año de vida ganado (ICER) fue de 21.000 €, siendo los factores más determinantes del modelo la mortalidad por exacerbaciones graves, los síntomas diarios de asma y el coste anual del tratamiento biológico. El estudio concluyó que la combinación de omalizumab resultaba coste-efectiva en pacientes con asma alérgica no controlada pese a dosis altas de CI (264).

En Italia, utilizando los datos del estudio PROXIMA (265), se evaluaron variables como eficacia, consumo de recursos sanitarios y calidad de vida tras 12 meses de tratamiento con omalizumab. La razón de coste-efectividad incremental (RCE) fue 56.847€ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Según el análisis de sensibilidad, omalizumab proporcionó un uso eficiente de los recursos sanitarios, estimándose una reducción global de costes del 20%.

En Portugal, a partir de datos de vida real procedentes del registro eXpeRience, se calculó que la un ICER de 2.244€ por exacerbación grave evitada, y una reducción de costes de 1.750€ recursos sanitarios relacionados (hospitalizaciones, visitas urgentes, consultas no programadas y absentismo laboral) (266).

En España, Vennera MC *et al.* (267) realizaron un estudio observacional retrospectivo en su unidad de asma para evaluar el coste-efectividad de omalizumab en comparación con el tratamiento estándar basado en CI. La efectividad se midió mediante el número de exacerbaciones evitadas y la mejora en la puntuación del cuestionario Asthma Control Test (ACT); incluyendo tanto costes directos (uso de recursos sanitarios y tratamientos) como indirectos (pérdida de productividad la laboral). La RCE obtenida fue de 1.130 € por exacerbación evitada y de 4.124€ por incremento de 3 puntos en el ACT.

Asimismo, en un estudio observacional multicéntrico realizado en España, Martínez-Moragón E *et al.* (268) analizaron el impacto económico y clínico de e la adición de omalizumab al tratamiento estándar. Las variables de efectividad, similares al estudio

1. INTRODUCCIÓN| 1.4. Impacto social y económico del asma

previo, incluyeron la reducción de exacerbaciones y la mejoría en la puntuación ACT, incorporando costes directos e indirectos. La RCE fue de 1.789 € por exacerbación evitada y de 4.569€ por incremento de 3 puntos en el ACT. Los autores concluyeron que la introducción de omalizumab resultó coste- efectiva, con reducción de los costes globales y una mejora significativa del estado de salud de los pacientes.

Aunque el uso de terapias biológicas en el asma ha demostrado ser coste-efectivo, el aumento progresivo de pacientes candidatos a estos tratamientos plantea la necesidad de desarrollar estrategias de optimización que garanticen su sostenibilidad a largo plazo. En otras patologías, la individualización de la dosis de anticuerpos monoclonales ha permitido optimizar el uso de recursos sanitarios, bien mediante la reducción de dosis manteniendo la efectividad clínica, o bien mediante el incremento de dosis en aquellos pacientes que requieren una mayor exposición al fármaco para alcanzar el beneficio terapéutico deseado. Según diversos autores, en el contexto del asma, la aplicación de estrategias de ajuste individualizado podría permitir un uso más eficiente de los tratamientos biológicos, adaptando la intensidad terapéutica en función de la respuesta clínica de cada paciente (231,269–271).

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

En pacientes con asma grave tratados con biológicos que alcanzan la remisión clínica, es posible plantear un ajuste terapéutico individualizado basado en criterios clínicos, biomarcadores y/o concentraciones plasmáticas. Esta estrategia podría permitir la reducción de dosis o de la frecuencia de administración sin comprometer la efectividad, al tiempo que contribuiría a una utilización más eficiente de los recursos sanitarios.

2.1. Justificación del estudio

En la práctica clínica, los tratamientos biológicos para el AGNC se administran de forma indefinida manteniendo los regímenes de dosificación indicados en las fichas técnicas. Estas pautas derivan de ensayos clínicos aleatorizados y controlados bajo condiciones estrictas que sustentan su aprobación.

No obstante, la evolución heterogénea de la enfermedad, las particularidades farmacocinéticas de los biológicos y las características individuales sugieren que la dosificación debería revisarse e individualizarse, especialmente en dos escenarios: en pacientes con respuesta parcial, en los que podría plantearse una intensificación, y en aquellos en remisión clínica en los que sería razonable plantear una reducción de dosis o frecuencia de administración.

La experiencia en otras enfermedades inmunomediadas demuestra que, tras lograr el control, es posible reducir dosis manteniendo la estabilidad, aunque la mayoría de los estudios son retrospectivos. En el asma, una de las enfermedades crónicas más prevalentes, la evidencia disponible es muy escasa y más limitada aún en lo que respecta a estudios prospectivos bien diseñados.

El propósito de esta tesis es evaluar dos estrategias de ajuste del tratamiento biológico en asma grave: un ensayo clínico para analizar la reducción de omalizumab considerando control clínico, biomarcadores y concentraciones plasmáticas; y la determinación de niveles plasmáticos de mepolizumab y benralizumab mediante inmunoensayo para explorar su utilidad en la optimización individualizada.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Principal

El objetivo de esta tesis es valorar, si una reducción de la dosis de omalizumab del 25% o del 50%, administrada a pacientes con asma alérgico grave clínicamente estable, permite mantener el control de la enfermedad, tanto desde el punto de vista clínico como analítico.

3.2. Secundarios

1. Determinar los **niveles plasmáticos de omalizumab** y su evolución en función del tiempo, la dosis inicial y el grado de reducción, así como analizar la influencia de la reducción de dosis sobre biomarcadores como la expresión de receptores FcεRI en basófilos, función pulmonar y control clínico (ACT), identificando posibles **factores pronósticos** que permitan optimizar la reducción de dosis.

2. Analizar la relación **coste-efectividad** de la reducción de dosis de omalizumab (25% y 50%) desde la perspectiva del sistema sanitario, considerando tanto los costes directos como las medidas de efectividad clínica obtenidas durante el estudio.

3. Desarrollar y aplicar un **inmunoensayo** para detectar las concentraciones plasmáticas de benralizumab y mepolizumab en pacientes con asma grave no controlada, evaluando su aplicabilidad para estudios farmacocinéticos.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño general de la tesis

Esta tesis se estructuró en torno a un objetivo principal y dos objetivos secundarios. El objetivo principal se abordó mediante un ensayo clínico, mientras que los secundarios se desarrollaron a través de un análisis económico y el diseño y validación de una técnica analítica. A continuación, se describe la metodología específica empleada para cada uno de ellos.

4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

4.2.1. Diseño del estudio

El estudio fue un ensayo clínico fase IV post-comercialización multicéntrico, randomizado abierto, de dos brazos, prospectivo y longitudinal, autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (10.4. Anexo 4) y aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica (CEIm Parc de Salut Mar) (versión 3. 09/JUN/2022) en octubre de 2022 (10.5. Anexo 5). El número de registro del ensayo clínico en el EudraCT era 2021-005578-24. Con la transición a CTIS, el código correspondiente fue 2025-520782-48-00.

Se trató de un ensayo clínico de baja intervención porque el omalizumab ya disponía de indicación para el tratamiento del asma alérgica. Los procedimientos complementarios fueron justificados como una carga mínima dentro de la práctica clínica habitual.

Dado que los pacientes incluidos en el estudio ya estaban en tratamiento con omalizumab, el estudio se diseñó sin ningún tipo de enmascaramiento, ni en la administración del tratamiento, ni en la asignación al grupo de reducción correspondiente.

Se optó por un diseño de dos brazos para valorar la respuesta a dos reducciones de dosis distintas. Con el fin de facilitar el reclutamiento y alcanzar el tamaño muestral calculado, se incorporaron más centros al estudio.

Para evitar sesgos de selección y garantizar la fiabilidad de la comparación entre los grupos, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1, utilizando asignaciones predefinidas según el orden de inclusión en cada centro, a una de las cohortes de tratamiento según la reducción final de dosis (RFD) de omalizumab:

El estudio se realizó entre 2021 y continúa en curso, con los pacientes actualmente en fase de seguimiento. Las fases del estudio se describen en la siguiente tabla (Tabla 14):

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Tabla 14. Fases del estudio OPT-OMA-ASTHMA.

Fase de diseño y aprobación CEIC y AEMPS	
Diciembre/2021 - Octubre/2022	En junio 2022, se incorporaron 3 nuevos centros.
Fase de reclutamiento	
Marzo/2022 – Julio/2024	Se estimó un tamaño muestral de 110 pacientes, pero finalmente se incluyeron 26 debido a dificultades en el reclutamiento.
Fase de intervención	
Marzo/2022 – Mayo/2025	La fase de intervención consiste en 48 semanas por paciente, con visitas mensuales.
Fase de seguimiento	
Marzo/2023 – Mayo/2026	Durante esta fase, el seguimiento se extiende durante 51 semanas por paciente, con visitas cuatrimestrales.
Fase de recogida y análisis de datos	
Marzo/2022 - Julio 2027	Los datos fueron registrados en RedCap.

El ensayo clínico se llevó a cabo en los siguientes centros:

- Hospital del Mar
- Hospital Vall D' Hebron
- Hospital Germans Trias i Pujol

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (CI) antes de su inclusión en el estudio tras recibir información oral y escrita sobre el ensayo. En los casos en que el paciente contará con un representante legal, este debía autorizar su participación mediante la firma del consentimiento. En el CI se reflejó la autorización para la obtención y el uso de muestras biológicas con fines de investigación. Las muestras fueron codificadas y tratadas de forma confidencial.

El estudio se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP), el Reglamento (UE) 2016/679 (RGDP) y la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD).

En el 10.6. Anexo 6, se incluye una figura con el esquema del ensayo clínico y en el 10.7. Anexo 7, el diagrama del estudio.

4. METODOLOGÍA 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

4.2.2. Población de estudio

4.2.2.1. Reclutamiento

El reclutamiento tuvo lugar principalmente entre 2022 y 2024 en los centros participantes. Los pacientes fueron identificados a través de consultas especializadas en asma grave y seleccionados por los investigadores responsables en cada centro.

La identificación se centró en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con omalizumab, desde al menos un año antes del inicio del estudio.

Para garantizar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, se revisó el historial clínico y farmacológico de cada paciente antes de su inclusión en el estudio.

4.2.2.2. Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes entre 18 y 88 años.

Para ser considerados aptos para el estudio, debían cumplir durante los 6 meses previos a la fecha de inclusión los siguientes criterios:

- Adherencia adecuada al tratamiento con omalizumab.
- Puntuación en el test ACT ≥ 19 .
- FEV₁ estable ($>80\%$) o el mejor valor alcanzable en pacientes con deterioro pulmonar previo documentado.
- Ausencia de tratamiento con corticoides orales.
- Ausencia de visitas a urgencias o ingresos hospitalarios por crisis de asma.

Además, debían comprometerse a cumplir con el calendario de seguimiento del estudio, incluyendo las visitas presenciales o telefónicas programadas.

Todos los participantes debían aceptar y firmar el CI.

4.2.2.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que no cumpliera alguno de los criterios de inclusión.

También se excluyeron aquellos que:

- Recibieran omalizumab por indicaciones distintas al asma grave.
- Estuvieran en tratamiento concomitante con inmunosupresores o corticoides orales.
- Presentaran enfermedades respiratorias crónicas distintas al asma, como fibrosis quística, EPOC, cáncer o inmunodeficiencias.

4.2.2.4. Cohortes del estudio

- **Rama 1** (RFD del 25%): intervención 1 (reducción del 25% de la dosis) **sin** intervención 2.

4. METODOLOGÍA 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

- **Rama 2** (RFD del 50%): intervención 1 (reducción del 25% de la dosis) + intervención 2 (otra reducción del 25% de la dosis).

La rama control consistió en los propios pacientes durante el año previo a la inclusión, sin reducción de dosis (control intraindividual).

4.2.2.5. Cálculo tamaño muestral

El tamaño muestral necesario se calculó considerando el objetivo del estudio de demostrar que no hubo nuevas exacerbaciones tras la reducción de la dosis, utilizando un contraste de no inferioridad. Para ello, se realizaron las siguientes asunciones:

1. Tasa de exacerbaciones esperada. Se asumió que la tasa de exacerbaciones al final del período sería, como máximo, del 15%.

2. Porcentaje sin exacerbaciones. Se consideró que, en ausencia de nuevas exacerbaciones, el porcentaje esperado sería del 0%.

3. Margen de no inferioridad. Se fijó un margen de no inferioridad $\delta=3\%$, de modo que un incremento hasta el 18% ($15\% + \delta$) no se considerase clínicamente relevante. Este margen se estableció en base a la variabilidad observada en estudios previos sobre ajustes terapéuticos en el asma (Bateman ED *et al.* (272)). Concretamente, en nuestro estudio, el margen es más pequeño para evitar implicaciones clínicas significativas.

Bajo estos supuestos, se formularon las siguientes hipótesis:

1. Hipótesis nula (H_0): la tasa de exacerbaciones con la reducción de dosis es $\geq 18\%$.

2. Hipótesis alternativa (H_1): la tasa de exacerbaciones con la reducción de dosis es $< 18\%$.

Asumiendo un nivel de significación $\alpha=0,05$ y una potencia mínima del 80% ($\beta=0,2$), se calculó que el tamaño muestral necesario para alcanzar una potencia adecuada en cada rama del estudio era de 55 pacientes, es decir, un total de 110 pacientes. Este tamaño muestral asegura suficiente poder estadístico para detectar diferencias con un nivel de confianza del 95%.

Para la fase de comparación entre ambas ramas, se utilizó como variable principal de resultado la puntuación en el cuestionario ACT. Se consideró clínicamente relevante una diferencia de 3 puntos en dicho test, con una desviación estándar estimada de hasta 5 puntos. Con el tamaño muestral ya establecido, se requerían 45 pacientes en cada grupo para mantener la potencia del 80% y el nivel de confianza del 95%.

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

4.2.3. Intervenciones

4.2.3.1. Ajuste de dosis propuesto

Previamente al inicio del estudio, se definió una tabla (Tabla 15) de reducción progresiva de dosis y frecuencia de administración para ambas intervenciones, basada en una disminución secuencial del 25% respecto a la dosis precedente.

Tabla 15. Dosis y frecuencia de administración en cada intervención según la pauta inicial del paciente

Dosis actual	Intervención 1	Intervención 2
600 mg/4s	450 mg/4s	300 mg/4s
450 mg/4s	300 mg/4s	225 mg/4s
375 mg/4s	300 mg/4s	225 mg/4s
300 mg/4s	225 mg/4s	150 mg/4s
225 mg/4s	150 mg/4s	Mantener
600 mg/2s	450 mg/2s	600 mg/4s
450 mg/2s	600 mg/4s	450 mg/4s
375 mg/2s	600 mg/4s	450 mg/4s
300 mg/2s	450 mg/4s	300 mg/4s
225 mg/2s	300 mg/4s	225 mg/4s
150 mg/2s	225 mg/4s	150 mg/4s

s: semanas

Durante el estudio, se llevaron a cabo dos intervenciones de ajuste de dosis:

Intervención 1: en la semana 1, se realizó una primera reducción del 25% sobre la dosis total de omalizumab que recibía cada paciente. Se modificó la dosis o frecuencia de administración siguiendo lo indicado en la Tabla 15.

Intervención 2: En la semana 24 (seis meses después de la primera intervención), se aplicó una segunda reducción de la dosis del 25%, exclusivamente en aquellos pacientes que mostraron una evolución clínica favorable y que además, habían sido asignados aleatoriamente a la rama 2 del estudio.

Tras cada intervención, se estableció un periodo de 24 semanas para permitir alcanzar el estado estacionario del fármaco, estimado como siete veces la semivida del omalizumab (26 días), y asegurar así la estabilidad clínica antes de nuevas modificaciones.

4.2.3.2. Evaluación clínica

La evaluación clínica de los pacientes se realizó mediante la recogida sistemática de variables clínicas, funcionales y biológicas en distintos momentos del estudio (ver apartado 4.2.4. *procedimiento del estudio*), con el objetivo de monitorizar la evolución del asma y la

4. METODOLOGÍA 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

respuesta al ajuste de dosis de omalizumab. Las variables analizadas se agrupan de la siguiente manera:

+ Variables demográficas y de anamnesis:

Se recopilaron datos demográficos de los pacientes, como edad, sexo, raza, índice de masa corporal (IMC), entre otros, así como información relevante de anamnesis, que incluyó historial médico, comorbilidades y tratamiento previo. Las comorbilidades se evaluaron mediante el índice de comorbilidad de Charlson, permitiendo una estimación estandarizada de la carga comórbida (273,274). Estas variables permiten caracterizar el perfil de los pacientes y evaluar posibles factores que puedan influir en la respuesta al tratamiento.

+ Variables clínicas:

Presencia de exacerbaciones (variable principal): se definió como cualquier episodio de empeoramiento respecto a la situación clínica basal que requiriese la administración de tratamiento específico. Esto incluyó crisis asmática, uso de corticoides sistémicos, deterioro significativo del FEV₁ habitual, visitas a urgencias y/o hospitalización por causa asmática. Cada episodio fue evaluado para confirmar su relación directa con la reducción de dosis, descartando otras posibles causas.

Asthma Control Test (ACT): cuestionario completado por los pacientes para valorar el control del asma en el momento de la evaluación. Un valor **ACT ≥19** indicó un buen control del asma (275). El ACT se aplicó en todas las visitas, tanto presenciales como telefónicas, y se utilizó una escala validada adecuada según el grupo de edad del paciente (ver 10.1. Anexo 1).

Uso de corticoides: la administración de corticoides fue revisada a través de la prescripción electrónica, lo que permitió monitorizar tanto la medicación administrada como la adherencia al tratamiento.

- *Inhalados:* los pacientes recibían corticoides inhalados a dosis altas de forma crónica como tratamiento de base.
- *Orales:* se pautaron solo cuando era estrictamente necesario y durante el menor tiempo posible, ya que su uso prolongado indicaba una pérdida de control de la enfermedad.

Uso de medicación de rescate (SABA): los pacientes con AG utilizaron medicamentos de rescate, como los broncodilatadores de acción corta (SABA), solo en momentos agudos. Un aumento en la necesidad de medicación de rescate indicó un mal control de la enfermedad. Se registró el uso de SABA en todas las visitas.

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

+ Variables funcionales:

FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo): representó el volumen de aire que el paciente pudo exhalar de forma forzada durante el primer segundo de una espiración completa. Este parámetro permitió evaluar el grado de obstrucción bronquial. Un valor de FEV₁ inferior al 80% del valor teórico estuvo asociado con un mayor riesgo de exacerbaciones asmáticas.

No obstante, en ciertos pacientes, debido a su fisiopatología de base, no fue posible alcanzar valores normales de FEV₁ a pesar de un buen control clínico del asma. En estos casos, se consideró como valor de referencia el mejor FEV₁ registrado del paciente.

La valoración de la función pulmonar incluía una espirometría forzada basal (EasyOne, nnd Medical Technologies, Zurich, Suiza), así como otra tras la administración del broncodilatador, de acuerdo con las normativas (276) y utilizando los valores de referencia de la Global Lung Initiative (GLI) (277).

Para facilitar el seguimiento funcional domiciliario, se proporcionó un espirómetro portátil (Spirobank Smart®, MIR-Medical International Research, Roma, Italia) a cada paciente, que permitió realizar mediciones diarias de espirometría forzada (FEV₁, FVC, entre otros parámetros). Los resultados se almacenaban automáticamente en el dispositivo y se descargaban posteriormente para su análisis. Este modelo está validado para uso clínico y cumple con los estándares ATS/ERS. Más detalles técnicos se incluyen en el 10.7. Anexo 7 y en la página del fabricante (278).

Óxido nítrico exhalado (FE_{NO}): esta prueba permitió valorar el grado de inflamación bronquial, siendo un biomarcador no invasivo útil, para monitorizar la respuesta al tratamiento antiinflamatorio y predecir el riesgo de exacerbaciones (37). La medición se realizó mediante un analizador específico de óxido nítrico exhalado (Evernoa®, Eversens S.L., Pamplona, España). Este modelo está validado para uso clínico y cumple con los estándares ATS/ERS y SEPAR. Más detalles técnicos se incluyen en el 10.7. Anexo 7 (279).

Los valores bajos de FE_{NO} se interpretaron como indicativos de buena respuesta terapéutica (35).

+ Variables biológicas:

Se determinó la **IgE total**, así como el recuento de **eosinófilos** en sangre periférica, y **basófilos**.

Receptor de alta afinidad para IgE (FcR ϵ 1): se midió la densidad de expresión del receptor FcR ϵ 1 en la superficie de basófilos, como marcador indirecto de la actividad IgE-

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

mediada. Esta determinación se realizó mediante citometría de flujo, centralizada en el laboratorio de inmunología del Hospital del Mar, siguiendo protocolos estandarizados.

Concentración plasmática del omalizumab: se determinó la concentración valle del fármaco antes de cada intervención de reducción de dosis en ambos grupos y al finalizar ambas fases del estudio. Para la cuantificación de los niveles plasmáticos se empleó un kit comercial de inmunoensayo tipo ELISA (Omalizumab ELISA kit; RayBiotech®, Peachtree Corners, GA, USA), siguiendo estrictamente las instrucciones del fabricante. Más detalles técnicos se incluyen en el 10.9. Anexo (280).

Los análisis se realizaron por duplicado para garantizar la reproducibilidad de los resultados.

Todas estas variables biológicas fueron recogidas con fines exploratorios y observacionales. Su análisis se realizó a posteriori para evaluar posibles asociaciones con la respuesta clínica y la evolución del paciente, sin que influyeran en las decisiones terapéuticas durante el desarrollo del estudio.

Para categorizar la evolución de cada paciente como **favorable** o **no favorable** se establecieron criterios predefinidos, tal y como se resume en la siguiente tabla:

Tabla 16. Criterios de valoración de la evolución clínica

EVOLUCIÓN	DESCRIPCIÓN
Favorable	ACT ≥ 19 y FEV ₁ estable ($\pm 10\%$ respecto al valor previo). Ausencia de: crisis asmáticas, necesidad de corticoides orales, visitas a urgencias o ingresos.
No favorable	Incumplimiento de uno o más de los criterios definidos en la categoría de evolución favorable.

ACT: Asthma control test; FEV₁: volumen espiratorio forzado.

4.2.4. Procedimiento del estudio

4.2.4.1. Cronograma de visitas

A continuación, en la Tabla 17 se presenta un esquema general del cronograma de visitas que siguió cada paciente a lo largo del estudio:

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Tabla 17. Cronograma visitas estudio OPT-OMA-ASTHMA

Actividad	Selección	Inclusión	Período de intervención (±7 días)														Seguimiento-visita final (±7 días)		
Mes		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	18	22	26	
Visita		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Semana	VSe	VI	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	64	80	96	
Firma HIP/CI		x																	
Historia clínica		x																	
Exploración física		x	x	x		x		x	x	x		x		x	x	x	x	x	
Criterios selección	x																		
Aleatorización									x										
Cuestionario ACT		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Exacerbaciones		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
FEV ₁		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
FE _{NO}			x	x	x		x		x	x	x		x		x	x	x	x	
Analítica		x	x	x		x		x	x			x		x	x	x	x	x	
Niveles fármaco			x						x						x			x	
IgE total		x	x	x					x	x					x			x	
Receptor FcRε1			x	x					x	x					x			x	
Revisión terapia		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Exploración física		x	x	x		x			x	x	x		x		x	x	x		
Efectos adversos				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Reducción dosis			x						x*										
Visita telefónica						x		x				x		x					
Visita presencial		x	x	x		x			x	x	x		x		x	x	x	x	

ACT: Asthma Control Test; FEV₁: volumen espiratorio forzado; HIP/CI: hoja de información/consentimiento informado; VI: visita de inclusión; VSe: visita de selección. Analítica: hemograma y bioquímica. Revisión terapia (incluye corticoides orales e inhalados) *sólo en rama 2.

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

4.2.4.2. Tipo y número de visitas

La evolución clínica de los pacientes se evaluó en un total de 17 visitas.

Durante la **fase de intervención** (48 semanas), se realizaron 14 visitas por paciente, combinando 4 visitas telefónicas y 9 visitas presenciales, aproximadamente cada cuatro semanas. En esta fase se realizaron 9 analíticas.

Durante la **fase de seguimiento** (51 semanas), se realizaron 3 visitas presenciales, con una frecuencia de aproximadamente una visita cada cuatro meses. En todas ellas se realizaron analíticas de control.

Las variables recogidas en las visitas presenciales y telefónicas se resumen en la Tabla 18. De forma general, en cada tipo de visita se realizaron las siguientes acciones:

Visitas presenciales: se interrogó al paciente sobre el número de exacerbaciones, inhaladores habituales y el uso de medicación de rescate; se evaluó la adherencia al tratamiento; se realizó exploración física, cuestionario ACT, espirometría, medición de FE_{NO} y analítica de control (hemograma, bioquímica e IgE). En algunas visitas se determinaron también los niveles del receptor FcεRI y se guardó suero para la determinación posterior de niveles de omalizumab.

Visitas telefónicas: se contactó con el paciente para registrar las variables clínicas y los resultados de espirometría portátil. También se revisó el uso de inhaladores, la necesidad de medicación de rescate y las visitas a urgencias.

Tabla 18. Variables de las visitas presenciales y telefónicas.

Variable	Visita telefónica	Visita presencial
Cuestionario ACT	✓	✓
Exacerbaciones	✓	✓
Espirometría	✓	✓
FE _{NO}		✓
Analítica (eos, linf, basof, IgE)		✓
Receptor FcεRI		✓
Niveles de fármaco		✓*
Exploración física		✓
Revisión tratamiento	✓	✓
Ajuste frecuencia de administración		✓*
Disminuir el 25% de la dosis total		✓*
Planificación visitas de seguimiento		✓*

ACT: *Asthma control test*; eos: eosinófilos; linf: linfocitos; basof: basófilos. * Solo se realiza en determinadas visitas.

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

4.2.4.2.1. Valoración basal y recogida de datos iniciales

Semana 0. Visita de inclusión.

Una vez seleccionado el paciente, se programó una visita de inclusión, coincidiendo con su visita habitual en la unidad de asma. En esta visita, se le explicó en detalle el proyecto de investigación y, en caso de aceptar, firmó el consentimiento informado de forma voluntaria.

Durante esta visita se recogieron los datos basales que incluyeron: cuestionario ACT, prueba de FE_{NO}, analítica (eosinófilos, IgE, linfocitos y receptor FcR ϵ I).

Además, se le entregó el espirómetro portátil junto con una hoja de registro de visitas, que contenía instrucciones e información relevante para el seguimiento (ver 10.10. Anexo).

4.2.4.2.2. Seguimiento clínico durante la fase de intervención

+ Visitas presenciales (10.11. Anexo 11):

Semana 1: primera intervención 1 (reducción del 25% de la dosis total y ajuste de frecuencia de administración a cada 4 semanas). Además, se realizó la determinación del receptor FcR ϵ I de basófilos y se guardó suero para análisis posterior de niveles de omalizumab.

Semana 4, 8, 16, 28, 32 y 40: visitas de control. Durante este tiempo, se consideró que el paciente aún no había alcanzado el estado estacionario (niveles estables de fármaco), por lo que se continuó únicamente con la monitorización clínica y analítica correspondiente. En las semanas 4 y 28, post ajuste de dosis, se repitió la determinación del receptor FcR ϵ I.

Semana 24: punto clave de evaluación. Se consideró que el paciente había alcanzado el estado estacionario farmacocinético.

+ Pacientes de la rama 1: mantuvieron la misma dosis.

+ Pacientes de la rama 2: se les redujo la dosis un 25% adicional (**segunda intervención**).

Se realizaron nuevas determinaciones del receptor Fc ϵ RI y recogida de suero.

Semana 48: final de la fase de intervención. Si el paciente mostraba buena evolución clínica, se fijaba la dosis como dosis de mantenimiento. También se recogió suero y se determinó receptor Fc ϵ RI.

+ Visitas telefónicas (10.12. Anexo 12):

Se realizaron en las **semanas 12, 20, 36 y 44.**

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Durante este periodo, los pacientes llevaron un registro de los síntomas y del uso de corticoterapia oral. Además, se reforzó la importancia de utilizar el espirómetro portátil tres veces por semana para registrar electrónicamente el valor de FEV₁.

4.2.4.2.3. Seguimiento clínico durante la fase de seguimiento

+ Visitas presenciales (10.11. Anexo 11):

Semana 64 y 80: visitas de control del estado clínico y analítico.

Semana 96: visita final del estudio. Se realizó evaluación clínica completa, determinación del receptor FcεRI de basófilos y se guardó suero.

A continuación, se presenta en la Tabla 19 un resumen de las visitas del estudio, con la semana correspondiente, tipo de visita (presencial o telefónica) y las intervenciones realizadas (control programado o teléfono o de seguimiento, determinación de receptor o extracción de muestras de suero).

Tabla 19. Número de visita y descripción.

Visita (semana)	Visita	Descripción
Visita 1 (semana 0)	Presencial	Inclusión
Visita 2 (semana 1)	Presencial	Intervención 1 (reducción de dosis y ajuste de frecuencia) + FcεRI y suero
Visita 3 (semana 4)	Presencial	Control programado + FcεRI
Visita 4 (semana 8)	Presencial	Control programado
Visita 5 (semana 12)	Telefónica	Control telefónico
Visita 6 (semana 16)	Presencial	Control programado
Visita 7 (semana 20)	Telefónica	Control telefónico
Visita 8 (semana 24)	Presencial	Intervención 2 (reducción adicional de dosis*) + FcεRI y suero
Visita 9 (semana 28)	Presencial	Control programado + FcεRI
Visita 10 (semana 32)	Presencial	Control programado
Visita 11 (semana 36)	Telefónica	Control telefónico
Visita 12 (semana 40)	Presencial	Control programado
Visita 13 (semana 44)	Telefónica	Control telefónico
Visita 14 (semana 48)	Presencial	Evaluación para fase de mantenimiento + FcεRI y suero
Visita 15 (semana 64)	Presencial	Control de mantenimiento
Visita 16 (semana 80)	Presencial	Control de mantenimiento
Visita 17 (semana 96)	Presencial	Fin de participación + FcεRI y suero

*Solo en rama 2. En las visitas de las semanas 1, 24, 48 y 96, el suero almacenado fue posteriormente utilizado para el análisis farmacocinético mediante técnicas de inmunoensayo.

4. METODOLOGÍA | 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

4.2.4.2.4. Manejo falta de respuesta

Si el paciente no mostraba una evolución favorable en algún momento del estudio, se programaba una cita adicional para evaluar si existía una relación directa con la reducción de dosis. En caso de confirmarse dicha relación, se restablecía la dosis inicial y el paciente era excluido del estudio.

4.2.4.3. Recogida y almacenamiento de las muestras biológicas

Las muestras biológicas se identificaron mediante un código único por paciente, formado por: código del hospital, número de paciente, fecha de la extracción. Los códigos identificativos de los hospitales fueron 001 (Hospital del Mar), 002 (Hospital Vall d'Hebron), 003 (Hospital Can Ruti) y 004 (Hospital Clinic).

Las muestras se almacenaron a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, conforme a los protocolos establecidos, garantizando su trazabilidad y la confidencialidad de los datos en todo momento.

4.2.4.4. Recogida de datos

La recogida de datos se realizó de forma prospectiva durante todo el periodo de seguimiento, a través de visitas presenciales y telefónicas (ver apartado 4.2.4.1. *Cronograma de visitas* y 4.2.4.2. *Tipo y número de visitas*).

En cada visita, se recogieron de forma sistemática las variables previamente definidas siguiendo el protocolo establecido. Los datos fueron registrados en la historia clínica electrónica del paciente.

Posteriormente, todos los datos fueron registrados electrónicamente en una base de datos electrónica (RedCap), que actuó como cuaderno de recogida de datos (CRD) del estudio, y se utilizaron exclusivamente con fines de investigación.

4.2.5. Análisis estadístico

4.2.5.1. Descripción de los datos

El análisis principal se realizó por protocolo, incluyendo únicamente aquellos pacientes que completaron el seguimiento según el procedimiento establecido. Esta elección se justifica por el objetivo de evaluar la efectividad real de la intervención bajo condiciones controladas y la baja proporción de pérdidas en la muestra.

Se describieron las características basales de los pacientes tanto al inicio del tratamiento con omalizumab como al inicio de la intervención, incluyendo variables demográficas y antecedentes clínicos relevantes. Asimismo, se presentó la evolución clínica, funcional y biológica a las 24, 48 y 96 semanas del inicio del estudio. En este último caso, se cogió el valor correspondiente de la visita 8,14 y 17 respectivamente. Si no se

4. METODOLOGÍA | 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

disponía del dato, se cogió el dato previo más cercano a esa visita con un máximo de 6 meses.

Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilk, considerando ausencia de normalidad si $p < 0,05$. Sin embargo, para unificar la presentación, todas las variables se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

Dado que algunos datos estaban ausentes en determinadas variables, las comparaciones se realizaron de manera independiente, por lo que el tamaño de muestra puede variar entre análisis.

Para las variables paramétricas se utilizó la prueba t de Student, y para las no paramétricas, la prueba de U de Mann-Whitney. En las variables categóricas, dada la muestra disponible, se aplicó la prueba exacta de Fisher. En caso de no encontrarse diferencias, no se calcularon los intervalos de confianza del 95%.

Se llevaron a cabo análisis de comparación entre el período previo y los distintos momentos de la fase de intervención, así como con el período de seguimiento. Al tratarse de mediciones repetidas en los mismos pacientes, se aplicó la prueba t de muestras apareadas para variables normales y la prueba de Wilcoxon para variables no paramétricas.

4.2.5.2. Análisis de efectividad

Al finalizar el estudio, se compararon ambas ramas (reducción del 25% vs del 50%) respecto a las diferentes variables de interés: clínico, funcional y biológico. Para ello, se consideró la pertenencia a cada rama, como el factor principal del análisis. Las comparaciones bivariadas se realizaron mediante la prueba χ^2 o el test exacto de Fisher para variables categóricas, y mediante la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, dado el tamaño muestral limitado y el riesgo de distribuciones no normales.

Se considero como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

4.2.5.3. Análisis multivariante

El análisis multivariante se planteó únicamente si se identificaban variables potencialmente asociadas con la adecuación de la reducción de omalizumab. Se consideraron candidatas aquellas variables con significación estadística en el análisis univariante ($p < 0,05$), así como aquellas con relevancia clínica o con tendencia a la significación ($p < 0,10$). En ausencia de diferencias relevantes entre grupos, no se realizó análisis multivariante.

4. METODOLOGÍA| 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Se realizó un modelo de regresión logística para identificar posibles factores independientes asociados a la aparición de exacerbaciones al final del seguimiento. Se incluyeron como variables candidatas aquellas recogidas durante el estudio: demográficas, antecedentes clínicos, variables clínicas, funcionales y biológicas. La selección de variables se realizó considerando criterios clínicos y su significación en el análisis bivariado previo.

La interacción tiempo $\times$ grupo se evaluó mediante ANOVA de medidas repetidas dentro de un modelo lineal general, considerando el factor dentro de sujeto (periodo) y el factor entre sujetos (grupo de reducción). Se verificó la esfericidad mediante el test de Mauchly, y cuando no se cumplió, se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser.

4.2.5.4. Análisis niveles de omalizumab

La relación entre la concentración plasmática (Cp) y la dosis administrada de omalizumab previa a cada extracción, se representó gráficamente.

La distribución de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro–Wilk. Sin embargo, para unificar la presentación, todas las variables se expresan como media $\pm$ desviación estándar. En caso de normalidad; las comparaciones entre dos grupos independientes se realizaron con la prueba *t* de Student, y entre tres o más grupos con un ANOVA de un factor seguido de la prueba post hoc de Tukey. Cuando se trataba de muestras apareadas, se utilizó la *t* de Student para dos grupos o un ANOVA de medidas repetidas para tres o más grupos. En ausencia de normalidad, las comparaciones entre dos grupos independientes se efectuaron con la prueba de Mann–Whitney, y entre tres o más con la prueba de Kruskal–Wallis seguida de la corrección de Dunn. Para muestras apareadas, se aplicó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon o la prueba de Friedman.

En los análisis de comparación de tres grupos, cuando las observaciones estaban apareadas, pero no se disponía de todos los datos, se aplicó la prueba de Kruskal–Wallis considerando los grupos como independientes. Este enfoque evitó la exclusión de un número elevado de pacientes, asumiendo la limitación de pérdida de potencia estadística.

La correlación entre variables cuantitativas se evaluó mediante el coeficiente de Pearson (para distribuciones normales) o de Spearman (para distribuciones no normales).

Se analizó la evolución global e individual de las Cp valle de omalizumab en los cuatro puntos de extracción (basal, 6, 12 y 24 meses). Asimismo, se compararon las Cp en cada momento y se realizaron subanálisis según el grado de reducción (25% vs. 50%) y la pauta posológica inicial (150–300 mg, 450–750 mg y 900–1200 mg).

4. METODOLOGÍA | 4.2. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Por último, se exploró la relación entre las concentraciones plasmáticas y diferentes biomarcadores clínicos y funcionales (ACT, IgE, eosinófilos, FEV₁% y FeNO), con subanálisis estratificados según el grupo de reducción y la pauta posológica inicial.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo y se calcularon intervalos de confianza al 95%.

El análisis estadístico se realizó principalmente con los programas SPSS (versión 22) y GraphPad-Prism (versión 10.5.0).

4. METODOLOGÍA | 4.3. Análisis de coste-efectividad

4.3. Análisis de coste-efectividad

Para complementar los resultados clínicos del ensayo, se realizó un análisis de coste-efectividad intraindividual, comparando los costes y la efectividad del tratamiento con omalizumab en dos periodos consecutivos: antes y después de la reducción de dosis. Y en aquellos pacientes que alcanzaron el final del estudio, también se incluyó el tercer período: fase de seguimiento.

Estos análisis permitieron valorar la eficiencia económica de la estrategia de ajuste de dosis en pacientes con asma grave, utilizando medidas clínicas de control del asma y costes directos sanitarios como variables principales.

4.3.1. Diseño del análisis

Con el objetivo de evaluar la eficiencia de la reducción de dosis de omalizumab, se llevó a cabo un análisis intraindividual, donde cada paciente actuó como su propio control. Se compararon dos períodos consecutivos de 12 meses: el primero bajo el régimen estándar de dosificación (pre- intervención), y el segundo tras aplicar una reducción de dosis del 25% o 50% (post- reducción). En los pacientes que finalizaron el estudio, se incorporó un tercer período de seguimiento posterior a la reducción.

Este diseño permitió minimizar la variabilidad interindividual en la respuesta clínica y en el uso de recursos sanitarios, siendo es especialmente adecuado en el contexto de un estudio de no inferioridad.

El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del sistema sanitario, considerando únicamente costes directos sanitarios. El horizonte temporal fue de 12 meses para cada uno de los dos periodos analizados (año estándar y año de reducción de dosis). En los pacientes que completaron el estudio, se incorporó un tercer período de seguimiento posterior a la reducción de dosis, también de 12 meses. Esta aproximación se ajusta a las recomendaciones metodológicas recogidas en guías internacionales, como las CHEERS 2022 (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) (281).

4.3.2. Población incluida en el análisis de coste-efectividad

Se incluyeron en este análisis todos los pacientes de la cohorte que dispusieron de datos completos de costes y medidas de efectividad en el periodo basal y al final de la fase de intervención tras la reducción de la dosis de omalizumab. Se excluyeron aquellos que no completaron esta fase o que presentaron datos incompletos que impidieran el cálculo de la razón de coste-efectividad incremental. En el tercer período de seguimiento, se

4. METODOLOGÍA| 4.3. Análisis de coste-efectividad

incluyeron únicamente aquellos pacientes que finalizaron el estudio con datos completos de costes y medidas de efectividad correspondientes a este período adicional de 12 meses.

4.3.3. Costes incluidos

Se recogieron los costes directos sanitarios relacionados con la atención de los pacientes, derivados de:

- **Tratamiento omalizumab:** calculado en función del número de inyecciones administradas durante el período del estudio.
- **Visitas médicas:** se incluyeron consultas en atención primaria, especializada y servicios de urgencias.
- **Administración del tratamiento:** se contabilizó el número de inyecciones administradas por personal de enfermería.
- **Hospitalizaciones:** se consideraron los ingresos relacionados con exacerbaciones asmáticas, su duración y el coste asociado.
- **Pruebas complementarias:** se incluyeron analíticas de laboratorio y pruebas funcionales respiratorias.
- **Medicación de rescate:** se valoró el uso de broncodilatadores SABA y corticoides orales.
- **Coste directo total:** suma de los costes asociados al tratamiento con omalizumab, visitas médicas (atención primaria, especializada y urgencias), administración por personal de enfermería, hospitalizaciones y pruebas complementarias (analíticas de laboratorio y pruebas funcionales respiratorias).

Para la estimación de los costes directos sanitarios se emplearon como referencia las tarifas oficiales del Sistema Nacional de Salud, reguladas por el Ministerio de Sanidad (282), así como los costes de la medicación de dispensación hospitalaria regulados por la Generalitat de Catalunya, correspondientes al período 2021–2024 (283).

Aunque el estudio fue multicéntrico, se aplicaron de manera homogénea los costes unitarios proporcionados por el Servicio de Control de Gestión del Hospital del Mar, tanto para los procedimientos clínicos (consultas, hospitalizaciones, administración del tratamiento, pruebas complementarias), como para los recursos humanos implicados (personal médico y de enfermería), (información obtenida mediante comunicación personal, 2025).

Cabe señalar que estos precios pueden verse modificados por factores como la inflación, ajustes institucionales o cambios en las políticas sanitarias. Por ello, se asumió una variabilidad estimada del 2%-5% anual.

4. METODOLOGÍA| 4.3. Análisis de coste-efectividad

La Tabla 20 muestra los costes unitarios utilizados en el análisis económico:

Tabla 20. Costes sanitarios unitarios aplicados en el análisis.

Concepto	Coste (€)
Atención Médica	
Consulta Atención Primaria	33,00
Consulta Especialista	230,00
Visita a Urgencias	216,67
Hospitalización (día estándar)	603,00
Alta neumología (episodio)	8.957
Pruebas complementarias	
Analítica básica	30,00
Espirometría simple	50,00
Radiografía de tórax	40,00
Medicación de rescate	
Inhalador SABA (salbutamol)	2,50
Corticoides orales (prednisona)	1,50
Tratamiento de estudio	
Jeringa omalizumab 150 mg	320,00
Jeringa omalizumab 75 mg	160,00
Administración de inyección	65,00

Expresados en euros (€). Los precios fueron obtenidos del Servicio de Control de Gestión del Hospital del Mar (comunicación personal, 2025), del Ministerio de Sanidad (283) y de la Generalitat de Catalunya (283). Se aplicaron de forma uniforme a todos los pacientes del estudio.

4.3.4. Medida de efectividad

La efectividad clínica se evaluó mediante:

- Número de exacerbaciones graves a lo largo de cada año.
- Puntuación del cuestionario ACT al inicio y a los 12 meses de cada período.
- Uso de medicación de rescate (frecuencia de utilización documentada).
- Variabilidad FEV₁.

4.3.5. Análisis comparativo

Se realizó un análisis comparativo entre el período basal y el período de reducción de dosis, así como entre el período basal y el período de seguimiento en aquellos pacientes que completaron, el tercer período. El estudio recogió tanto costes, como medidas de efectividad clínica (ACT y número de exacerbaciones), por lo que se previó aplicar un

4. METODOLOGÍA| 4.3. Análisis de coste-efectividad

análisis de coste-minimización en caso de equivalencia y un cociente incremental de coste-efectividad (ICER) en caso contrario.

En este análisis se calculó el coste total anual por paciente y la diferencia de costes entre ambos períodos, considerando los distintos grupos de reducción de dosis (25% o 50%).

Además, se realizaron representaciones gráficas descriptivas del coste, incluyendo diagramas comparativos entre los diferentes grupos de reducción de dosis y la evolución mensual del coste por paciente.

Cabe destacar que, debido al diseño del presente estudio como ensayo clínico, el número de visitas médicas, analíticas y procedimientos durante el año de intervención (reducción de dosis), fue superior al del período previo, como resultado de la aplicación del protocolo de seguimiento intensivo. Esta diferencia estructural puede influir en el coste sanitario total de dicho período y debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados del análisis de coste-efectividad.

4.3.6. Análisis de sensibilidad

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariante determinista para evaluar la robustez de los resultados frente a posibles variaciones en los parámetros económicos considerados.

Este análisis consistió en modificar individualmente los valores base de las variables más relevantes del modelo, dentro de un rango plausible ($\pm 20\%$) y observar su impacto sobre el resultado principal del análisis económico, expresado como la diferencia de costes entre el año de reducción de dosis y el año estándar.

Las variables seleccionadas para el análisis de sensibilidad incluyeron parámetros económicos con mayor incertidumbre o que pueden verse influenciados por el diseño del estudio. En particular, con el fin de reflejar mejor la práctica clínica habitual y evitar sobreestimaciones de costes, se evaluó el impacto de posibles variaciones en:

- Coste unitario de omalizumab: considerando la posible entrada de biosimilares y fluctuaciones en el precio por jeringa.
- Frecuencia de recursos asistenciales: debido al seguimiento más intensivo implementado durante el año de reducción de dosis en el contexto del ensayo clínico, se analizaron escenarios con una reducción en:
 - Número de visitas médicas.
 - Pruebas complementarias (como espirometrías y analíticas).
 - Administraciones por parte de enfermería.

4. METODOLOGÍA| 4.3. Análisis de coste-efectividad

En cada escenario, se calculó nuevamente el coste total asociado a cada período y se analizó, si las conclusiones respecto a la no inferioridad clínica y la eficiencia económica del ajuste de dosis de omalizumab, se mantenían estables. En caso de identificar variables que tengan un impacto determinante en el resultado global, estas fueron consideradas como elementos críticos en la interpretación de los resultados y potenciales focos de mejora en futuros estudios o decisiones de implementación.

Finalmente, se representaron los resultados del análisis de sensibilidad mediante un diagrama de barras, permitiendo visualizar el impacto relativo de la variación del coste de omalizumab sobre la diferencia de costes.

4.3.7. Análisis estadístico

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Shapiro–Wilk y la inspección visual de histogramas y gráficos Q–Q. Independientemente de la normalidad, para unificar los resultados, las variables se describieron como media $\pm$ desviación estándar (DE).

Para la comparación de costes y medidas de efectividad entre dos momentos del mismo paciente se utilizaron pruebas para datos apareados: t-Student para datos apareados o prueba de Wilcoxon, si la distribución no era normal. Para la comparación entre grupos independientes se empleó la t-Student para muestras independientes o la prueba de Mann–Whitney, según procediera. Se asumió varianzas iguales si en la prueba de Levene, $p > 0,05$.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes. La comparación entre grupos se realizó mediante el test exacto de Fisher, dado el tamaño muestral. Para variables dicotómicas se calcularon odds ratios con sus intervalos de confianza al 95%.

En caso de valores perdidos, no se realizó imputación y los análisis se efectuaron con los datos disponibles para cada variable.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Todos los intervalos de confianza (IC) se presentan al 95%. El análisis estadístico se realizó principalmente con los programas SPSS (versión 22) y GraphPad Prism (versión 10.5.0).

4. METODOLOGÍA | 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Este objetivo se centra en el desarrollo y validación de una técnica analítica fiable y precisa para la cuantificación de concentraciones plasmáticas de terapias anti IL-5 y anti IL-5R en pacientes con asma grave. La implementación de este método permitirá evaluar la exposición individual a los fármacos, lo que representa un paso fundamental para la futura individualización de la posología y la optimización de la respuesta terapéutica.

El proceso de desarrollo consistió en tres etapas, cada una con sus propios enfoques y métodos. Estas fases se describen de forma cronológica en los apartados siguientes.

4.4.1. Fundamento del desarrollo del método

Benralizumab y mepolizumab son anticuerpos monoclonales indicados para el tratamiento del asma grave eosinofílica, actuando mediante el bloqueo directo o indirecto de la IL-5. Actualmente forman parte del arsenal terapéutico junto a otras tres moléculas dirigidas a dianas inmunológicas específicas.

Si bien las dosis aprobadas para estos fármacos son fijas e independientes de las características individuales del paciente o de la respuesta clínica, la determinación de niveles plasmáticos podría aportar información relevante sobre la exposición individual y facilitar una posible individualización del tratamiento.

Sin embargo, para ninguno de los dos fármacos existía un método estandarizado y validado para la determinación de estos anticuerpos en matrices biológicas.

Tanto en los estudios farmacocinéticos de registro de benralizumab y mepolizumab (284,285), como en el caso de otros anticuerpos monoclonales, la técnica de referencia empleada para la cuantificación sérica es el inmunoensayo tipo ELISA. Además, diversas publicaciones que describen el desarrollo de ensayos ELISA de producción propia para la cuantificación de mAbs también emplean esta técnica (227,228,286), lo que respalda su elección inicial para el desarrollo del método en esta tesis.

Por tanto, se optó por el desarrollo de un inmunoensayo tipo ELISA para la determinación de benralizumab y mepolizumab en muestras de suero de pacientes con asma grave en tratamiento estable con alguno de estos fármacos durante al menos un año.

Disponer de esta herramienta permitiría relacionar la exposición plasmática individual con la evolución clínica, proporcionando una base objetiva para plantear estrategias de individualización posológica en este tipo de pacientes.

4. METODOLOGÍA | 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

4.4.2. Procedimiento experimental

Durante el desarrollo del inmunoensayo para la determinación de niveles plasmáticos, se evaluaron diferentes variantes de la técnica ELISA, con el objetivo de alcanzar una metodología sensible y reproducible. Se llevaron a cabo tres enfoques sucesivos: un ELISA indirecto, un ELISA tipo sándwich y el uso de un kit ELISA comercial previamente protocolizado.

4.4.2.1. Fundamento técnico de la técnica ELISA

Las etapas fundamentales del desarrollo de un ELISA se muestran en la Figura 33. En cada una de ellas, se recalca los puntos clave que se pueden modificar o adaptar para lograr la optimización del procedimiento. Estos consisten en factores como tipo de tampón, número y duración de los lavados, temperatura y tiempo de incubación, entre otros. Todos estos elementos deben ajustarse cuidadosamente durante la fase de desarrollo.

Además, para garantizar la fiabilidad de los resultados, se aplicaron controles de calidad internos durante el desarrollo del inmunoensayo. Se incluyeron controles negativos (blancos) para establecer el fondo de la señal y las determinaciones se realizaron por duplicado, lo que permitió evaluar la reproducibilidad intraensayo.

Todas las lecturas se hicieron a 450 y 610 nm con el espectrofotómetro de microplacas (Infinite® 200 PRO, Tecan Group Ltd.)

En los siguientes apartados se describen los materiales, reactivos, procedimientos y optimizaciones específicas empleadas en cada tipo de ELISA explorado.

4. METODOLOGÍA | 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

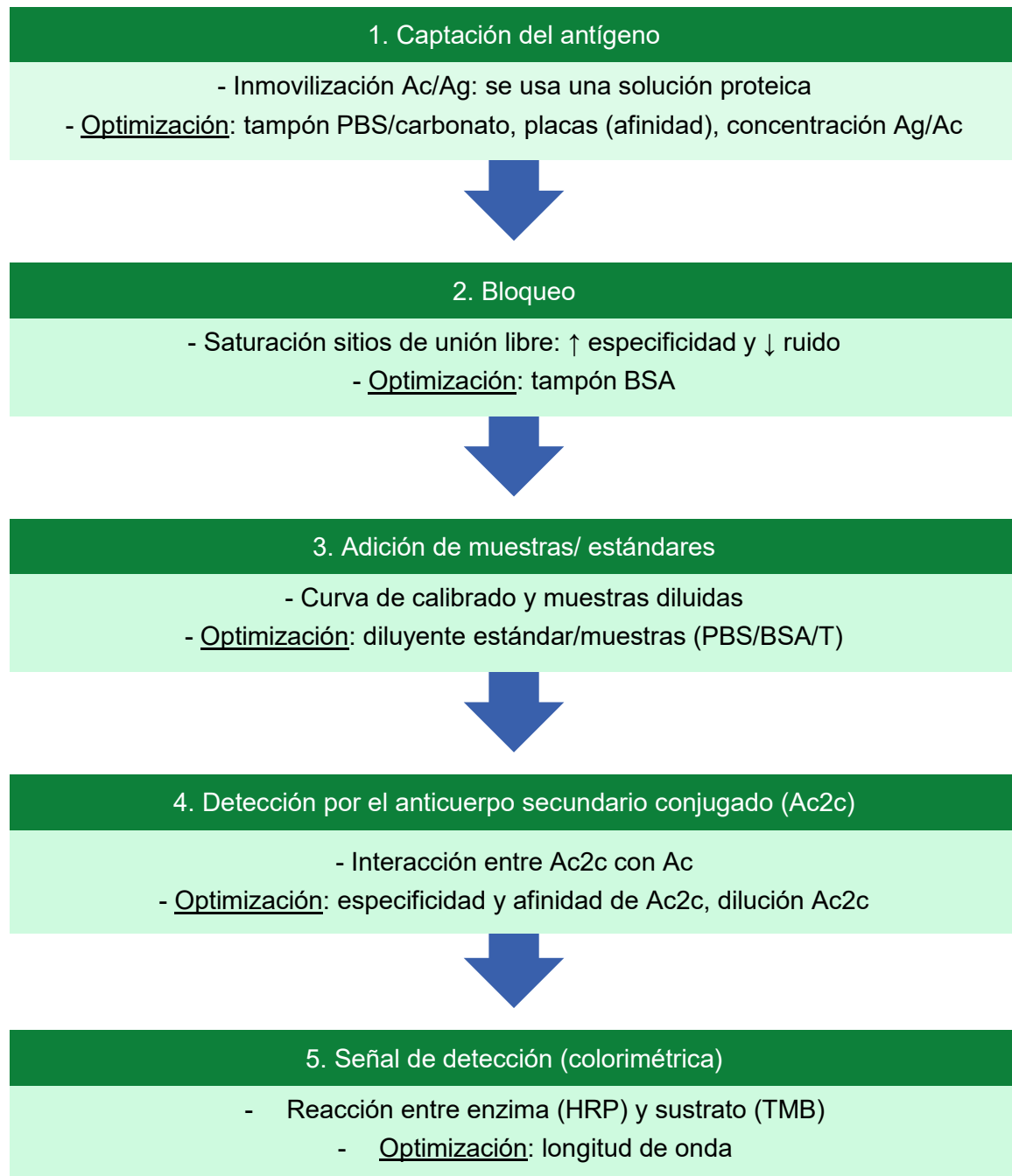


Figura 33. Pasos del desarrollo de un inmunoensayo ELISA.

Ac: anticuerpo; Ac2c: anticuerpo secundario conjugado; Ag: antígeno; BSA: albúmina de suero bovino; PBS: solución salina tamponada con fosfato; HRP: peroxidasa de rábano picante; T: Tween (detergente no-iónico, evita interacciones no específicas); TMB: 3,3',5,5'-tetrametilbencidina.

4. METODOLOGÍA | 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

4.4.2.2. ELISA indirecto

El principio del ELISA indirecto se basa en la inmovilización del antígeno sobre la superficie de la placa. Se añade la muestra del paciente, donde se encuentra el anticuerpo primario (Ac1) específico frente al antígeno. En el caso de la cuantificación de mAbs, este Ac1 corresponde al propio fármaco que se desea medir (objetivo del estudio). A continuación, se añade un anticuerpo secundario (Ac2) conjugado con una enzima (Ac2c), que reconoce al Ac1. El Ac2c suele ser policlonal y puede no ser específico de especie, lo que proporciona cierta versatilidad al método.

De acuerdo con la evidencia publicada sobre el desarrollo de inmunoensayos ELISA (227,228,286–289), se optó por desarrollar un ELISA indirecto para la determinación de cada uno de los fármacos.

4.4.2.2.1. Materiales y reactivos

El material usado está recogido en la Tabla 21.

4. METODOLOGÍA| 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Tabla 21. Materiales y equipos comunes en el ELISA indirecto.

Uso	Material/ equipo
Superficie de alta unión proteica	Microplacas de 96 pocillos (Corning™ Costar® 3370, Fisher Scientific)
Superficie de alta unión proteica con volumen de trabajo 25-125 µL	Microplacas de 96 pocillos, superficie half-area (Corning™ 3690, Fisher Scientific)
Superficie de alta unión de proteínas hidrofílicas	Microplacas de 96 pocillos, superficies MaxiSorp (Nunc Immuno Plate™ 442404, Thermo Scientific)
Tampón de recubrimiento	Carbonato-bicarbonato, pH 9.4 (BupH™, Thermo Scientific)
Tampón de recubrimiento	5x ELISA Coating Tampón (BUF030a, BioRad)
Tampón de bloqueo	ELISA ultrablock (BUF033A, BioRad)
Tampón de bloqueo	ELISA Synblock (BUF034A, BioRad)
Ac2 utilizado en la detección, afinidad purificada, producido en cabra	Anti- IgG humana (Fc), conjugado con peroxidasa (HRP) (AP112P, Sigma-Aldrich)
Ac2 específico frente a las IgG1 (benralizumab/mepolizumab)	Anti-IgG1 humana (Fc) conjugado con HRP (A10648; Thermo Fisher Scientific)
Sustrato cromogénico para detección HRP	TMB Core+ (BUF062A, Bio-Rad)
Solución parada	Ácido sulfúrico (H ₂ SO ₄) (Sigma-Aldrich)
Para benralizumab	
Antígeno	Proteína IL-5Rα humana recombinante (7404-5R, R&D Systems)
Estándar en ELISA	Benralizumab (Fasenra®, AstraZeneca)
Para mepolizumab	
Antígeno	Proteína IL-5 humana recombinante (205-IL, R&D Systems)
Estándar en ELISA	Mepolizumab (Nucala®, GlaxoSmithKline)

Ac1: anticuerpo primario; Ac2: anticuerpo secundario; HRP: peroxidasa de rábano picante; TMB: (3,3',5,5'- tetrametilbenzidina)

4.4.2.2.2. Procedimiento del protocolo

El procedimiento fue diseñado a partir de una síntesis de protocolos previamente descritos en la literatura (Ternant D *et al.*, *Ther Drug Monit.*, 2006 y 2010 (286,288); Desvignes C *et al.*, *Bioanalysis*, 2018 (287); Fukuda Y *et al.*, *J Immunol Methods*, 1991 (290); Yan L *et al.*, *Clin Pharmacokinet*, 2019; (291); y, Smith DA *et al.*, *Clin Pharmacokinet*, 2011(146).

La placa ELISA se recubrió con 100 µL de IL-5Rα (o IL-5) a una concentración de 2 µg/mL disuelta en tampón carbonato-bicarbonato (pH 9,6), incubando toda la noche a 4°C. Se realizaron 4 lavados con PBS-Tween 20 al 0,05%, tras lo cual se bloqueó con 200 µL de PBS-BSA al 1% durante 2h a temperatura ambiente. Luego, se lavó y se añadieron 100 µL del estándar de benralizumab (o mepolizumab) diluido en PBS-BSA 1%, con incubación

4. METODOLOGÍA| 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

durante 2h a 37°C. Tras un nuevo lavado, se incorporaron 100 µL de anticuerpo de detección HRP-a-Fc-IgG (dilución 1:4000 en PBS-BSA 1%), incubando durante 1h a temperatura ambiente. Acto seguido, se lavó y se añadieron 100 µL de sustrato TMB Core, incubando 15 minutos en oscuridad. Finalmente, la reacción se detuvo la reacción con 50 µL de ácido sulfúrico (0,2M). Las absorbancias se midieron a 450 nm con corrección a 610 nm (ver Figura 34).

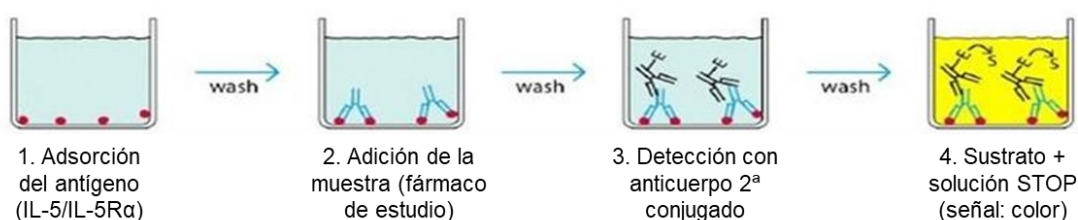


Figura 34. Procedimiento de un ELISA tipo indirecto.

Elaboración a partir de una imagen extraída de Internet.

4.4.2.2.3. Optimización del protocolo ELISA tipo indirecto

Durante el desarrollo del ELISA indirecto se realizaron múltiples ensayos dirigidos a optimizar las condiciones experimentales, con el objetivo de maximizar la señal específica y minimizar la señal de fondo. A continuación, se resumen los principales aspectos evaluados y ajustados:

1. **Tipo de placa.** Se sustituyeron las placas Costar® con una capacidad de unión a las IgG igual a 100-200 ng de IgG/cm² por placas Maxisorp® con capacidad de 600-650 ng de IgG/cm², el objetivo fue aumentar la adsorción.
2. **Concentración del antígeno (IL-5Rα/IL-5).** Se evaluaron concentraciones de ambos antígenos (rangos entre 0,1 a 8 µg/mL), con el fin de identificar la cantidad óptima para su inmovilización en placa. Este paso fue clave para asegurar una adecuada captación del fármaco y evitar saturaciones. Las pruebas se realizaron en paralelo con distintas concentraciones de benralizumab y mepolizumab (rangos entre 0,1 a 100 µg/mL).
3. **Tampón de recubrimiento.** Siguiendo protocolos previos (Fukuda Y *et al.* (290) y Minic R *et al.* (292)), se modificó la concentración del tampón carbonato-bicarbonato (BCC) empleado para el recubrimiento, de 1M a 0,2 M. También se testó un tampón comercial (5x ELISA Coating Tampón) para comparar su eficacia.

4. METODOLOGÍA| 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

4. **Tampón de bloqueo.** Para mitigar posibles uniones inespecíficas se incorporaron tampóns comerciales de bloqueo (ELISA Ultrablock® y ELISA Synblock®) (ver Tabla 21).
5. **Determinación del rango de la curva de calibración y límite de cuantificación.** Se intentó establecer el rango lineal de la curva de calibración mediante ensayos experimentales, tomando como referencia los valores descritos por Yan L *et al.* (291) y Busse W *et al.* (293). Como límite inferior de cuantificación (LLOQ) preliminar se consideró un valor de 60 ng/mL (0,06µg/mL) para benralizumab, en línea con lo publicado.
6. **Preparación de la curva de estándares en suero.** Para minimizar el efecto matriz, los estándares de benralizumab y mepolizumab se reconstituyeron en suero humano, al igual que las muestras clínicas. Se realizaron diluciones seriadas en PBS con BSA al 1% evaluando diferentes diluciones (rangos entre 1:100 a 1:100000) para su inclusión en la curva de calibración.
7. **Reducción del ruido de fondo.** Ante señales de saturación en controles negativos, se evaluaron distintas diluciones del anticuerpo de detección (HRP-a-Fc-IgG) para reducir la unión inespecífica (rangos entre 1:4000 a 1:10000). Para aumentar especificidad, se cambió a un anticuerpo específico a las IgG1 (el tipo de inmunoglobulinas de nuestros fármacos), HRP-a-Fc-IgG1.
8. **Condiciones de incubación (tiempo y temperatura).** Inicialmente se modificaron los tiempos y temperaturas de incubación del paso de recubrimiento. Posteriormente, se ajustaron también las condiciones del resto de etapas: la incubación con el Ac1 se realizó durante 1h a temperatura ambiente, y la del Ac2 (anti-IgG1-HRP) se redujo a 30 minutos.

Todas estas pruebas formaron parte del proceso de ajuste experimental del protocolo ELISA indirecto, con el fin de adaptarlo a sus características físico-químicas de los fármacos y a la matriz biológica empleada. En los casos en que se definieron condiciones óptimas, estas se mantuvieron constantes en los ensayos posteriores para asegurar la reproducibilidad y la coherencia metodológica.

4.4.2.3. ELISA sándwich

Este tipo de ELISA emplea dos anticuerpos específicos: uno de captura (AcC) y otro de detección (AcD). Ambos se unen al antígeno en epítomos distintos para evitar interferencias por solapamiento.

4. METODOLOGÍA | 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

El principio del ELISA *sandwich* se basa en la inmovilización del AcC sobre la superficie de la placa. Se añade la muestra del paciente, donde se encuentra el antígeno específico frente a ese AcC. A continuación, se añade un AcD conjugado con una enzima (AcDc) o sin conjugar (AcDsc), que reconoce al antígeno. Si no estuviese conjugado, se añadiría un Ac2 enzimático para detectar la unión antígeno-AcD.

Se optó por esta estrategia con el objetivo de asegurar una adecuada inmovilización de la IL-5 (antígeno) en la placa, ya que una captura eficiente se consideró clave para minimizar la señal de fondo. Para el desarrollo de este ensayo, se adquirió un kit comercial diseñado para la cuantificación de IL-5 en suero, cuyo protocolo fue adaptado a nuestro objetivo: la determinación de niveles de mepolizumab (*ver apartado 4.4.2.3.2*).

No se desarrolló un ELISA tipo sándwich para la cuantificación de benralizumab, dado que los resultados obtenidos con esta estrategia en el caso de mepolizumab no fueron satisfactorios.

4.4.2.3.1. Materiales y reactivos

El kit ELISA Flex:Human IL-5 (HRP) (3490-1H, Mabtech) incluía los materiales recogidos en la Tabla 22:

Tabla 22. Materiales en el ELISA sándwich (parte 1).

Uso	Material
Anticuerpo de captura (AcC)	TRFK5 (1 mg/mL)
Antígeno	IL-5 humana recombinante
Tampón reconstitución estándares	Tampón A5
Anticuerpo de detección (AcD)	5A10, biotina (1 mg/mL)
Detección de AcD biotinilado (Ac2)	Streptavidina-HRP

AcC: anticuerpo de captura; AcD: anticuerpo de detección; Ac2: anticuerpo secundario; HRP: peroxidasa de rábano picante.

Otros materiales usados quedan reflejados en la Tabla 23:

4. METODOLOGÍA| 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Tabla 23. Materiales en el ELISA sándwich (parte 2).

Uso	Material
Superficie de alta unión proteica con volumen de trabajo 25-125 µL	Microplacas de 96 pocillos, superficie <i>half-area</i> (Corning™ 3690, Fisher Scientific)
Anticuerpo de detección primario	Mepolizumab (Nucala®, GSK)
Anticuerpo de detección secundario	Anti- IgG humana (Fc), conjugado con peroxidasa (HRP) (AP112P, Sigma-Aldrich y Jackson ImmunoResearch)
Sustrato cromogénico para detección HRP	TMB Core+ (BUF062A, Bio-Rad)
Solución de parada	Ácido sulfúrico (H ₂ SO ₄) (Sigma-Aldrich)
Tampón de dilución de los estándares	RD5P, RD6-12 (R&D)

GSK: GlaxoSmithKline; TMB: (3,3',5,5'- tetrametilbenzidina).

4.4.2.3.2. Procedimiento del protocolo

Se adoptó el protocolo del kit comercial ELISA Flex: Human IL-5 (HRP) (3490-1H) con el objetivo de cuantificar mepolizumab en suero, modificando los pasos clave de captura y detección. El procedimiento original está disponible en la web del fabricante (294).

La placa se recubrió con 50 µL del anticuerpo de captura TRFK5 (2 µg/mL en PBS, pH 7,4) e incubó toda la noche a 4°C. Posteriormente, se bloqueó con 100 µL de PBS-BSA 0,1% con Tween 20 0,05% durante 1h a temperatura ambiente. Tras 5 lavados con PBS-Tween 20 0,05%, se añadieron 50 µL del estándar de IL-5 (rango 3,9 a 1000 pg/mL) diluido en el mismo tampón, incubando 2h a temperatura ambiente. Luego, se lavó nuevamente y se añadieron 50 µL del anticuerpo de detección: 5A10, biotinilado o mepolizumab, ambos diluidos en PBS-BSA 0,1% con Tween 20 0,05%, incubando durante 1h a temperatura ambiente. Tras un nuevo lavado, se añadieron 50 µL de estreptavidina-HRP (para el 5A10) o HRP-anti-Fc-IgG (para el mepolizumab), ambos diluidos en PBS-BSA 0,1%-Tween 20 0,05%, incubando 1h a temperatura ambiente. Finalmente, se lavó nuevamente y se reveló con 50 µL de TMB Core durante 15 minutos en oscuridad, se detuvo con 50 µL de ácido sulfúrico 0,2M y se leyó a 450 nm con corrección a 610 nm (ver Figura 36).

4. METODOLOGÍA| 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA



Figura 35. Procedimiento de un ELISA tipo *sandwich*.

Elaboración a partir de una imagen extraída de Internet.

4.4.2.3.3. Optimización del protocolo ELISA tipo sándwich

Durante el desarrollo del ensayo ELISA sándwich para la cuantificación de mepolizumab, se realizaron múltiples experimentos dirigidos a optimizar los parámetros críticos del protocolo con el objetivo de maximizar la sensibilidad y especificidad, reducir la variabilidad interensayo y minimizar la señal de fondo. A continuación, se describen los principales aspectos evaluados:

- 1. Cantidad de IL-5 inmovilizada (antígeno).** Se evaluaron diversas concentraciones de IL-5 para el recubrimiento de la placa (rangos entre 3,9 a 1000 pg/mL), buscando la cantidad óptima que genera una buena señal sin inducir saturación. Este ajuste fue esencial para evitar efectos de *hook* y asegurar la linealidad del ensayo.
- 2. Concentración del anticuerpo de detección (AcD, mepolizumab).** Se utilizó mepolizumab a una concentración fija de 20 µg/mL como anticuerpo de detección primario para evaluar su capacidad de unirse al complejo IL-5 capturado en placa. Si que se usaron diferentes diluciones del Ac1 (rangos entre 1:10 a 1:10000).
- 3. Tampón de dilución del AcD.** Se testaron distintos diluyentes, tanto comerciales (por ejemplo, RD5P, RD6-12, entre otros) como formulaciones caseras (PBS-BSA-Tween 20 con o sin suero), con el fin de mejorar la reproducibilidad de las curvas estándar y minimizar la señal inespecífica.
- 4. Selección del Ac2.** En determinados ensayos se observaron diferencias significativas en los valores de absorbancia de los controles negativos (pocillos blanco y estándar 0 pg/mL de IL-5) al comparar el uso de un anticuerpo monoclonal biotinilado comercial frente a mepolizumab como anticuerpo de

4. METODOLOGÍA| 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

detección, ambos diluidos en suero o en tampón comercial. Se comparó el uso de HRP-a-Fc-IgG con un AcD2 constituido solo por la fracción Fab (es decir, sin la región Fc), con el objetivo de reducir unión inespecífica.

5. **Dilución del anticuerpo secundario (Ac2).** Se ensayaron distintas diluciones del anticuerpo de detección HRP-a-Fc-IgG1 (rangos entre 1:500–1:5000, con el fin de identificar la concentración óptima que permitiera obtener una señal específica elevada con el menor fondo posible. Esta optimización buscó mejorar la relación señal/ruido.

4.4.2.4. ELISA comercial

Este procedimiento solo se realizó con benralizumab dado que en ese momento no había constancia de un kit comercial para mepolizumab.

El ELISA comercial se basaba en un ELISA tipo indirecto para determinar niveles de benralizumab, el kit aporta una placa con IL-5R α inmovilizada. En el subapartado 4.4.2.2. se puede leer la base de este tipo de inmunoensayo.

Dado que el kit aportaba un protocolo estandarizado, con unos reactivos determinados y una recta de calibración, se decidió usar este ELISA directamente para la determinación de las muestras de nuestros pacientes.

4.4.2.4.1. Materiales incluidos

El kit KRIBIOLISA™ Benralizumab ELISA (KBI1183, Krishgen BioSystems) incluía todos los reactivos y soluciones necesarias para la realización del ensayo, sin requerir materiales adicionales del laboratorio.

La Tabla 24 se recogen los materiales incluidos en el kit:

Tabla 24. Materiales del ELISA comercial.

Material	Observaciones
Microplaca	Recubierta con anti-benralizumab
Estándares de benralizumab	Rango de concentración: 0-320 ng/mL
Diluyente para el ensayo	Tampón de estándar
Tampón de lavado	Solución concentrada 20x
HRP-anti-benralizumab	Conjugado en solución
Sustrato TMB	---
Ácido sulfúrico	Solución 0,2 M (solución de parada)

HRP: peroxidasa de rábano picante; TMB: (3,3',5,5'- tetrametilbenzidina).

4. METODOLOGÍA | 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

4.4.2.4.2. Procedimiento del protocolo ELISA comercial

Se siguió exactamente el procedimiento indicado en el manual del kit comercial utilizado (295).

Se añadieron 100 µL de muestras o estándares a cada pocillo de la microplaca recubierta con anti-benralizumab, incubando durante 60 minutos a 37°C. A continuación, se realizaron 4 lavados con el tampón de lavado, tras los cuales se añadieron 100 µL de HRP- anti- benralizumab y se incubó nuevamente durante 60 minutos a 37°C. Posteriormente, se repitieron los lavados y se añadieron 100 µL de sustrato TMB, dejando incubar entre 15 y 30 minutos a 37°C en oscuridad. Finalmente, se detuvo la reacción mediante la adición de 100 µL de solución de parada y se realizó la lectura de absorbancia a 450 nm, con corrección a 610 nm.

4.4.3. Validación de los métodos

Se consideró la posibilidad de realizar la validación de los formatos ELISA desarrollados, conforme a las recomendaciones de las agencias reguladoras (192–194).

No obstante, dado que no se consiguió establecer un protocolo reproducible, no se llevó a cabo la validación formal. En caso de haberse alcanzado la estabilidad analítica requerida, se habrían evaluado los siguientes parámetros: especificidad/ selectividad, rango de cuantificación, linealidad, sensibilidad, exactitud, precisión (repetitivo y reproducible), límite de detección, límite de cuantificación, recuperación y robustez.

4.4.4. Aplicación práctica del método

El objetivo final del desarrollo del inmunoensayo fue su aplicación a muestras reales de pacientes con asma grave eosinofílica en tratamiento estable con benralizumab o mepolizumab durante al menos 4 meses.

Las muestras séricas se recogieron prospectivamente en pacientes con AG en tratamiento con benralizumab o mepolizumab, desde la Unidad de Asma del Hospital del Mar. A cada paciente se le extrajeron entre 5 y 9 muestras durante dos ciclos consecutivos de tratamiento, definiéndose “ciclo” como el intervalo entre dos administraciones del fármaco. Para benralizumab, el ciclo 1 incluyó extracciones en los días 0, 4, 42, 49 y 56, y el ciclo 2 en los días 60, 98, 105 y 112. Para mepolizumab, el ciclo 1 incluyó los días 0, 4, 15, 21 y 28, y el ciclo 2 los días 32, 43, 49 y 56 (ver 10.13. Anexo 13).

La elección de los tiempos de muestreo se basó en criterios farmacocinéticos y clínicos, asegurando que los pacientes hubieran completado un mínimo de cuatro meses de tratamiento, período necesario para alcanzar el estado estacionario del fármaco (29)

4. METODOLOGÍA| 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

(materia). Los días 0 y 4 se seleccionaron para estimar la concentración mínima (C_{valle}) y máxima ($C_{\text{máx}}$), respectivamente. El resto de las extracciones se programaron hacia el final del intervalo de administración con el objetivo de evaluar posibles fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco. Con ello se pretendió obtener una caracterización detallada del perfil farmacocinético durante el ciclo terapéutico completo.

Para **benralizumab**, se evaluaron dos enfoques metodológicos: un ELISA indirecto desarrollado en el laboratorio, y un kit ELISA comercial (KRIBIOLISA™ Benralizumab ELISA, KBI1183). Ambos métodos fueron aplicados a muestras reales de pacientes, permitiendo estimar concentraciones de benralizumab libre en suero. Se estableció un umbral del 15% de diferencia para definir variabilidad intraindividual (comparación entre ciclos consecutivos de un mismo paciente en un mismo punto temporal) e interindividual (comparación entre pacientes en el mismo punto).

En el caso de **mepolizumab**, se exploraron dos aproximaciones: un ELISA indirecto y un ELISA tipo sándwich basado en el uso del IL-5 como antígeno de captura.

4.4.5. Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo conforme a los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki (última revisión: Fortaleza, Brasil, octubre de 2013), siguiendo las directrices de buena práctica clínica (BPC) según la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y cumpliendo los requisitos normativos aplicables a las instituciones participantes. El protocolo del estudio fue aprobado por el CEIm Parc de Salut Mar (versión 1, 20/JUN/2021) en mayo de 2022 (10.14. Anexo 14) Se consideró que los beneficios del estudio eran proporcionales a los posibles riesgos, y se respetaron en todo momento los derechos, la dignidad y el bienestar de los participantes.

Los pacientes en tratamiento con benralizumab o mepolizumab en la Unidad de Asma del Parc de Salut Mar fueron informados sobre el estudio y se les ofreció la posibilidad de participar. Aquellos que aceptaron firmaron el consentimiento informado de manera voluntaria.

Las muestras sanguíneas se recogieron en momentos específicos del tratamiento y fueron codificadas mediante un sistema único que garantizaba la anonimización de los participantes, permitiendo así mantener la trazabilidad y asegurar la confidencialidad de los datos personales durante todo el proceso. Las muestras se almacenaron a -20°C en el Servicio de Farmacia y, tras finalizar el estudio, fueron eliminadas conforme a los procedimientos habituales de gestión de residuos biológicos. Los registros de codificación asociados se conservaron en un fichero Excel protegido con contraseña.

4. METODOLOGÍA | 4.4. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

El estudio cumplió con el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016/679) y con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

4.4.6. Control de calidad y trazabilidad

Durante el desarrollo del inmunoensayo ELISA, se siguieron las normas generales de bioseguridad aplicables al manejo de muestras humanas. La trazabilidad del proceso experimental quedó garantizada mediante el registro sistemático de todas las experiencias en cuadernos de laboratorio, incluyendo las condiciones experimentales, los reactivos utilizados y los resultados obtenidos. Se aplicaron medidas básicas de control de calidad a lo largo del proceso analítico para garantizar la reproducibilidad y la fiabilidad de los resultados.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

5.1.1. Población del estudio

Se evaluaron un total de 58 pacientes con diagnóstico de AGNC en tratamiento con omalizumab para su posible inclusión en el estudio OPT-OMA-ASTHMA. De ellos, 25 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado. Tras aplicar los criterios de exclusión y confirmar la elegibilidad, se aleatorizaron en dos ramas:

- 12 pacientes fueron asignados a la rama 1, correspondiente a una reducción del 25% de la dosis de omalizumab (RDF 25%).
- 13 pacientes fueron asignados a la rama 2, con una reducción del 50% de la dosis (RDF 50%).

El primer paciente fue incluido en marzo de 2022 y el último en mayo de 2024.

El análisis por protocolo se realizó con los pacientes que completaron las visitas previstas en cada fase, excluyendo a aquellos que fueron retirados por no cumplir los criterios durante el seguimiento.

De los 25 pacientes aleatorizados inicialmente, 3 fueron excluidos durante la fase de intervención (FI): 2 en la rama RDF 25% y 1 en la rama RDF 50%. Los motivos de exclusión fueron: inicio de hábitos tóxicos, exacerbación de rinoconjuntivitis y pérdida de control clínico y ansiedad.

Por tanto, en la fase de intervención (FI) hasta la semana 24, 22 pacientes mantenían una reducción uniforme del 25% respecto a la dosis basal y se analizaron conjuntamente.

En la segunda parte de la FI, semana 24 hasta 48, se analizaron los mismos 22 pacientes, esta vez distribuidos según el grado de reducción asignado:

- 10 pacientes en la rama RDF 25%.
- 12 pacientes en la rama RDF 50%.

En la fase de seguimiento, desde la semana 48 a 96, se mantuvo el análisis según la distribución por ramas.

En la Figura 36 se muestra el diagrama de flujo del ensayo OPT-OMA-ASTHMA.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

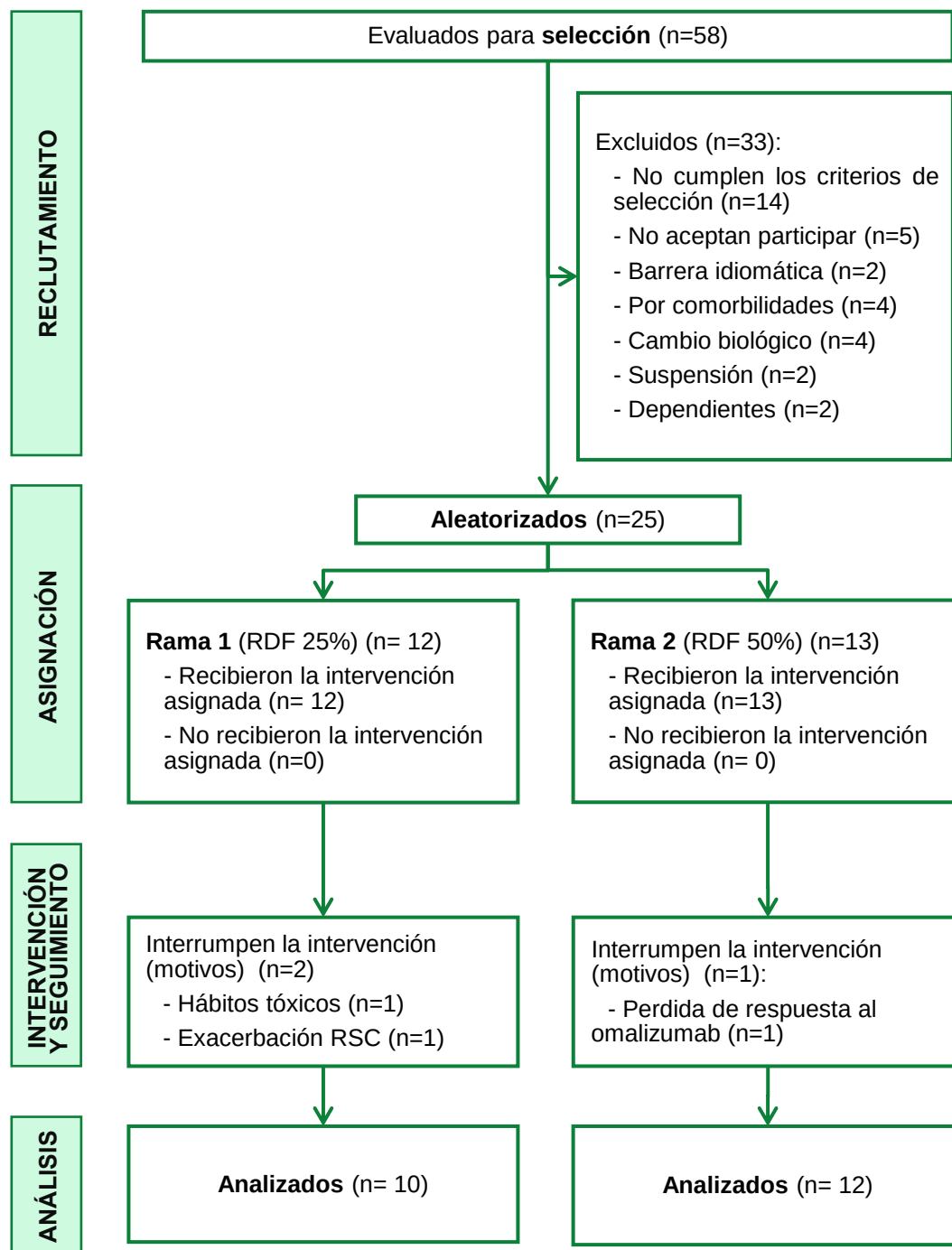


Figura 36. Diagrama de flujo del ensayo OPT-OMA-ASTHMA, desde el reclutamiento de los pacientes hasta el análisis final.

5.1.2. Características basales

Las características clínicas, funcionales y biológicas de los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio se recogen en la Tabla 25. Todos los pacientes cumplían

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

ausencia de exacerbaciones y de necesidad de corticoterapia en los 6 meses previos a la inclusión. La adherencia al tratamiento con omalizumab era del 100%. Todos se encontraban en tratamiento con un GCI a dosis altas, que se mantuvo sin cambios durante el estudio.

Tabla 25. Características basales de los pacientes en el momento de inclusión.

	Total (N= 22)	RDF 25% (N= 10)	RDF 50% (N= 12)
Características demográficas			
Edad (años)	49 (±18)	48 (±16)	50 (±21)
Sexo (femenino)	10 (46%)	4 (40%)	6 (50%)
Raza (caucásico)	20 (91%)	9 (90%)	11 (92%)
Peso (kg)	74,1 (±12,4)	77,4 (±11,3)	71,3 (±13,1)
IMC (kg/m ²)	27,0 (±4,9)	27,7 (±5,4)	26,4 (±4,6)
Obesidad (> 30 kg/m ²)	7 (32%)	3 (30%)	4 (33%)
Hábito tabáquico, No fumador	14 (64%)	7 (70%)	7 (58%)
Exfumador	8 (36%)	3 (30%)	5 (42%)
Comorbilidades, Rinoconjuntivitis	8 (36%)	4 (40%)	4 (33%)
Reflujo	5 (23%)	2 (20%)	3 (25%)
Poliposis	2 (9%)	1 (10%)	1 (8%)
Charlson	1 (±1)	1 (±1)	1 (±2)
Características clínicas, funcionales y biomarcadores al inicio de omalizumab			
Duración de asma grave (años)	6,0 (±6,2)	5,2 (±4,3)	6,6 (±7,6)
Puntuación ACT	13 (±6)	13 (±6)	14 (±6)
Nº Exacerbaciones	3 (±3)	3 (±4)	2 (±1)
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	73,3 (±9,3)	72,7 (±9,0)	73,8 (±10,0)
FE _{NO} (ppb)	45 (±38)	45 (±23)	45 (±46)
Eosinofilia (células/μL)	315 (±274)	328 (±369)	301 (±121)
Basófila (células/μL)	54 (±29)	50 (±31)	59 (±27)
IgE (UI/mL)	698,5 (±518,7)	661,8 (±508,9)	731,6 (±552,4)
Características tratamiento con omalizumab			
Persistencia con omalizumab (años)	4,8 (±4,1)	4,2 (±3,7)	5,3 (±4,6)
Dosis omalizumab (mg) /dosis	477 (±115)	465 (±126)	488 (±108)
Frecuencia de administración, Cada 2 semanas	8 (36%)	4 (40%)	4 (33%)
Cada 4 semanas	14 (64%)	6 (60%)	8 (67%)
Dosis mensual (mg)	651 (±283)	645 (±274)	656 (±302)

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE y las cualitativas como n (%).

ACT: Asthma control test; DE: desviación estándar; FE_{NO}: fracción de óxido nítrico exhalada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; RDF: reducción de dosis final.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

No se observaron diferencias significativas entre ambas ramas en ninguna de las variables analizadas (ver 10.15. Anexo 15).

Las características de los pacientes que salieron del estudio se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Características basales de los pacientes excluidos del estudio.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Características demográficas			
Edad (años)	56	19	36
Sexo	Hombre	Mujer	Mujer
Raza	Caucásica	Caucásica	Caucásica
Peso (kg)	70	55	94
IMC (kg/m ²)	22	22	34
Hábito tabáquico	Exfumador	No fumadora	No fumadora
Comorbilidades	Ninguna	Rinitis	Rinitis y reflujo
Charlson	1	0	0
Características clínicas, funcionales y biomarcadores al inicio de omalizumab			
Duración de asma grave (años)	6,2	6,7	4,1
Puntuación ACT	12	10	23
N exacerbaciones	3	1	2
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	56	95	97
FE _{NO} (ppb)	61	ND	ND
Eosinofilia (células/ μ L)	340	540	300
Basofilia (células/ μ L)	ND	40	0
IgE (UI/mL)	266	309	206
Características tratamiento con omalizumab			
Persistencia con omalizumab (años)	6,0	6,6	8,1
Dosis omalizumab (mg) /dosis	600	300	450
Frecuencia de administración	/ 4 semanas	/ 4 semanas	/ 4 semanas

ACT: Asthma control test; FE_{NO}: fracción de óxido nítrico exhalada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; ND: no disponible.

En el 10.16. Anexo 16 se detallan las dosis individuales de omalizumab de cada paciente y las reducciones aplicadas tras la aleatorización. A continuación, en la Tabla 27, se resume la distribución de los pacientes incluidos en el estudio, según el régimen terapéutico de tratamiento basal y el porcentaje de reducción asignado.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Tabla 27. Porcentaje de pacientes por dosis inicial en cada grupo de tratamiento.

Dosis omalizumab	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=12)
300 mg/ 4 semanas	2 (20,0%)	1 (8,3%)
375 mg/ 4 semanas	–	1 (8,3%)
450 mg/ 4 semanas	1 (10,0%)	3 (25,0%)
600 mg/ 4 semanas	3 (30,0%)	3 (25,0%)
375 mg/ 2 semanas	2 (20,0%)	1 (8,3%)
450 mg/ 2 semanas	1 (10,0%)	1 (8,3%)
600 mg/ 2 semanas	1 (10,0%)	2 (16,7%)

RDF: reducción de dosis final.

5.1.3. Evolución clínica, funcional y biológica

La evolución clínica, funcional y biológica de los pacientes durante el estudio se muestra en la Tabla 28, organizada por punto temporal: año previo a la reducción, basal, y mes 6, 12 y 24. Todos los pacientes incluidos en el estudio (n=25) alcanzaron el mes 6, correspondiente a la primera reducción del 25%; sin embargo, la tabla refleja únicamente a los pacientes incluidos en el análisis (N=22). Hasta el mes 6, todos los pacientes se presentan juntos, mientras que a partir del mes 12 se muestra la evolución separada según el grupo de reducción.

De la Figura 37 a la Figura 41, se representan los parámetros clínicos y funcionales, observándose estabilidad entre periodos, sin tendencias relevantes, independientemente del grado de reducción aplicado.

Hasta la fecha, 11 pacientes han finalizado el estudio (intervención y seguimiento). Tras la finalización, todos continuaron con la dosis reducida sin presentar exacerbaciones, excepto una paciente en la que se indicó el cambio a dupilumab con el objetivo de mejorar el FEV₁.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Evolución de la puntuación ACT en la cohorte (0–6 meses)

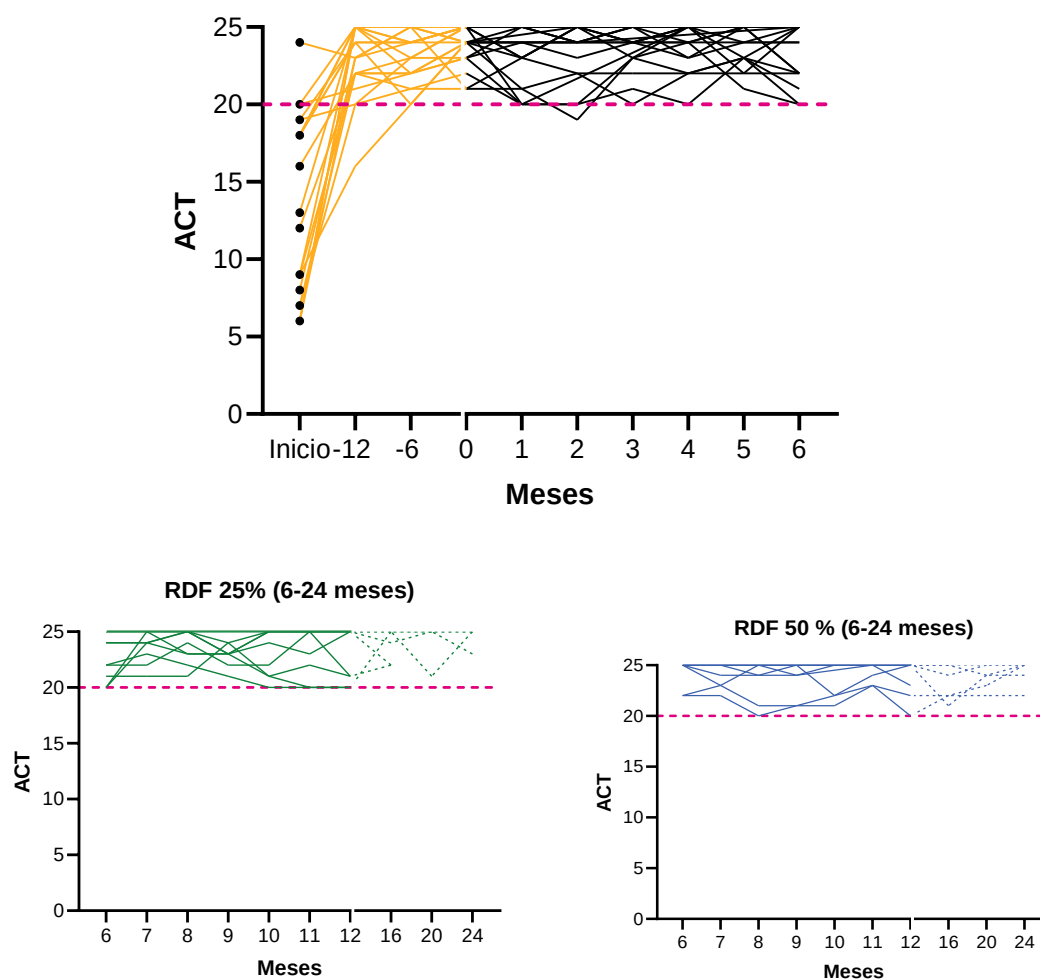


Figura 37. Evolución ACT por punto temporal y según grupo de reducción.

Inicio: antes primera administración omalizumab (puntos de color negro); -12 y-6: año previo a la reducción de dosis (línea naranja); 0-12 meses: fase de intervención (línea continua verde (RDF 25%) y azul (RDF 50%)); 18-24 meses: fase de seguimiento (línea discontinua correspondiente al grupo de RDF).

ACT: Asthma control test; RDF: reducción de dosis final.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Evolución de la puntuación FEV₁ en la cohorte (0–6 meses)

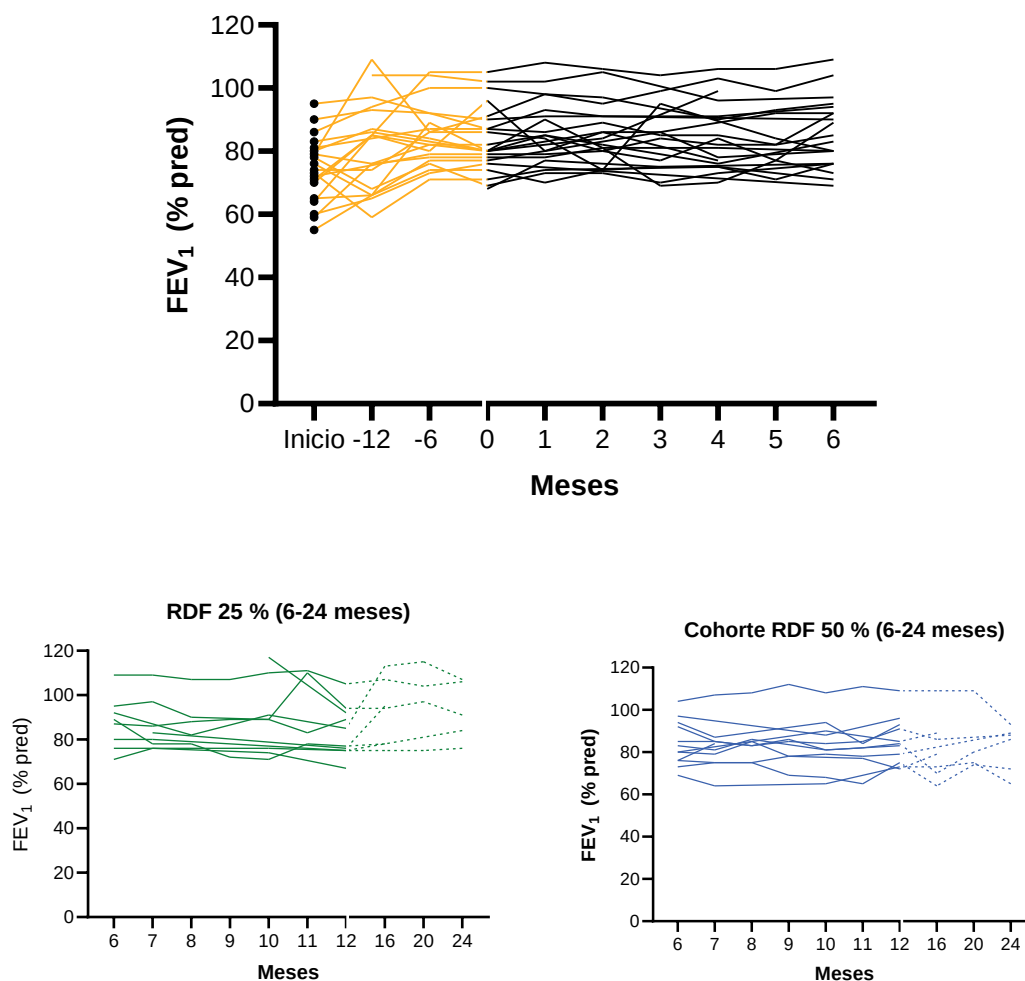


Figura 38. Evolución FEV₁ por punto temporal y según grupo de reducción.

Inicio: antes primera administración omalizumab (puntos de color negro); -12 y -6: año previo a la reducción de dosis (línea naranja); 0-12 meses: fase de intervención (línea continua verde (RDF 25%) y azul (RDF 50%)); 18-24 meses: fase de seguimiento (línea discontinua correspondiente al grupo de RDF).

FEV₁: volumen espiratorio forzado; RDF: reducción de dosis final.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

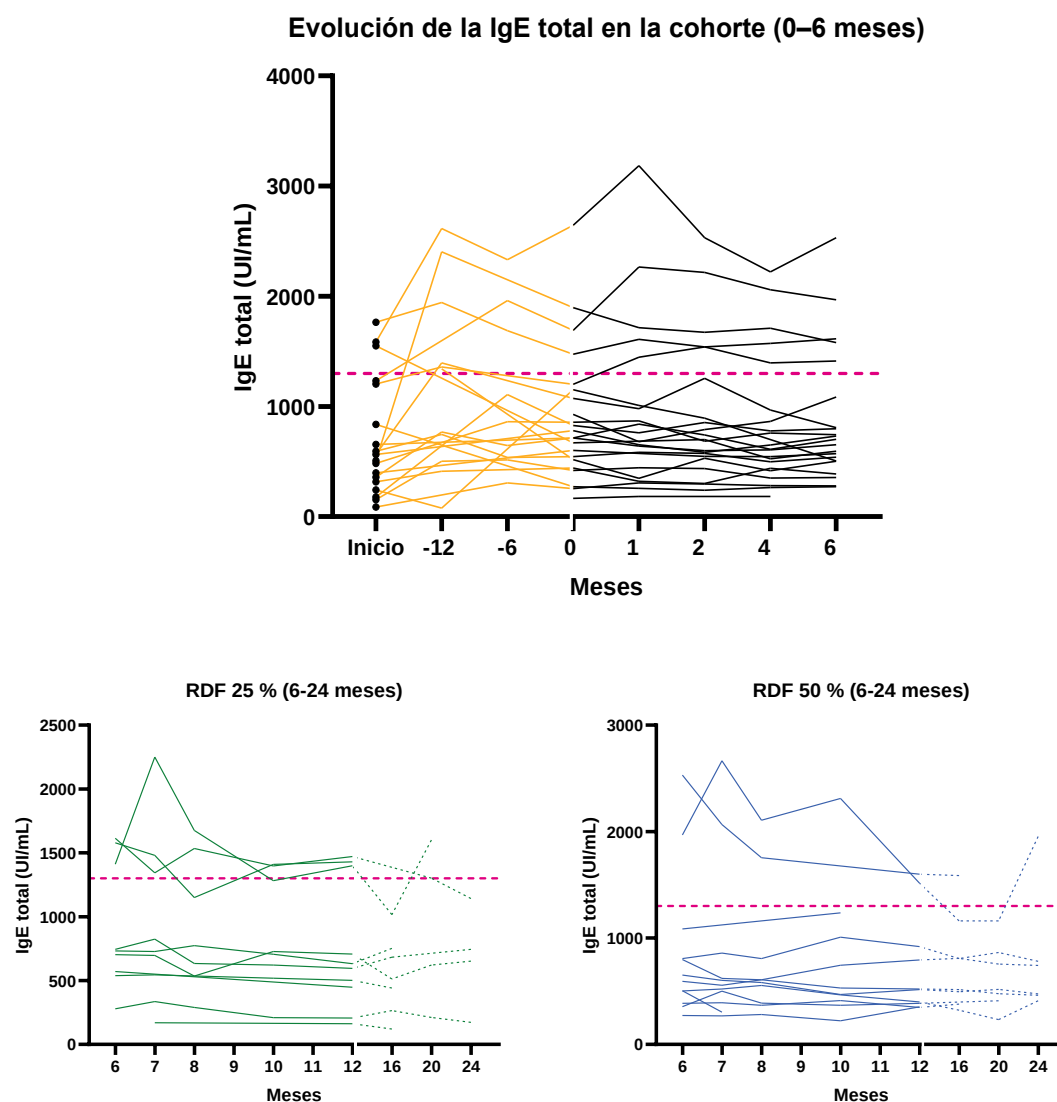


Figura 39. Evolución IgE por punto temporal y según grupo de reducción.

Inicio: antes primera administración omalizumab (puntos de color negro); -12 y-6: año previo a la reducción de dosis (línea naranja); 0-12 meses: fase de intervención (línea continua verde (RDF 25%) y azul (RDF 50%)); 18-24 meses: fase de seguimiento (línea discontinua correspondiente al grupo de RDF).

IgE: inmunoglobulina E; RDF: reducción de dosis final.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

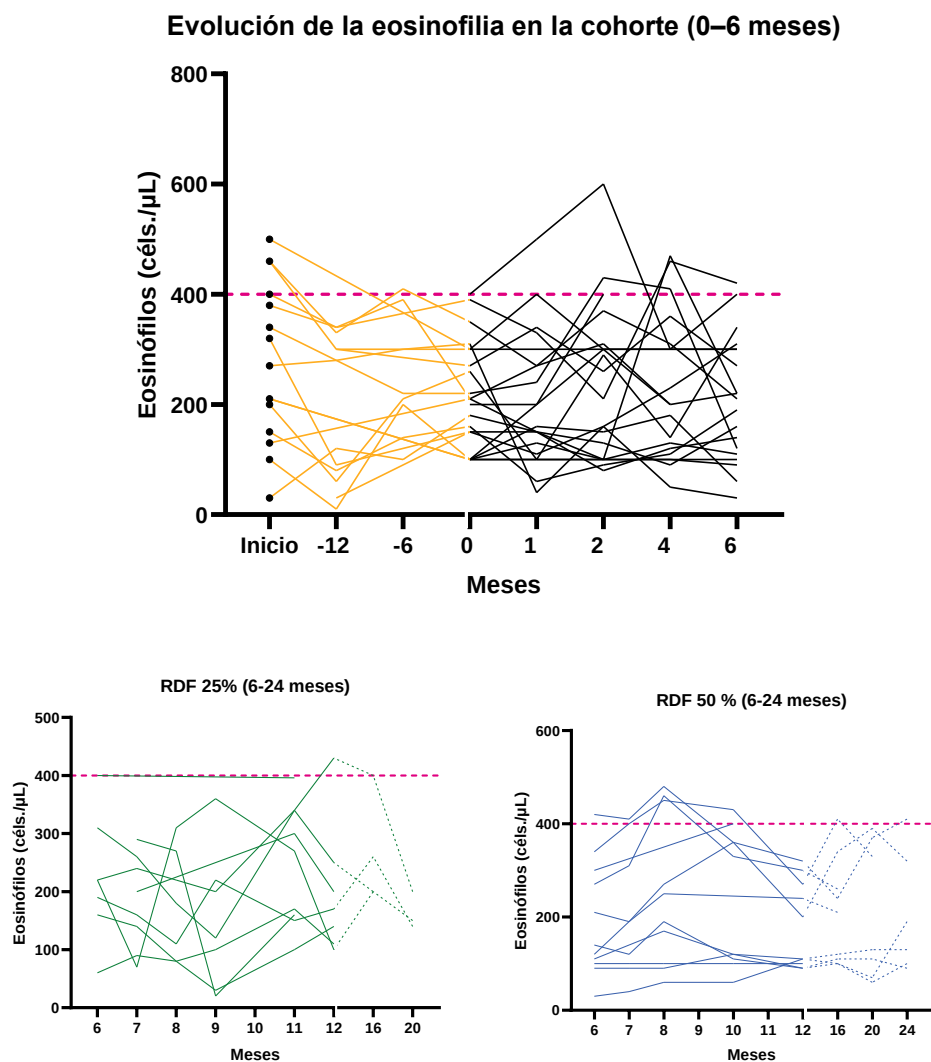


Figura 40. Evolución eosinofilia por punto temporal y según grupo de reducción.

Inicio: antes primera administración omalizumab (puntos de color negro); -12 y-6: año previo a la reducción de dosis (línea naranja); 0-12 meses: fase de intervención (línea continua verde (RDF 25%) y azul (RDF 50%)); 18-24 meses: fase de seguimiento (línea discontinua correspondiente al grupo de RDF).

RDF: reducción de dosis final.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

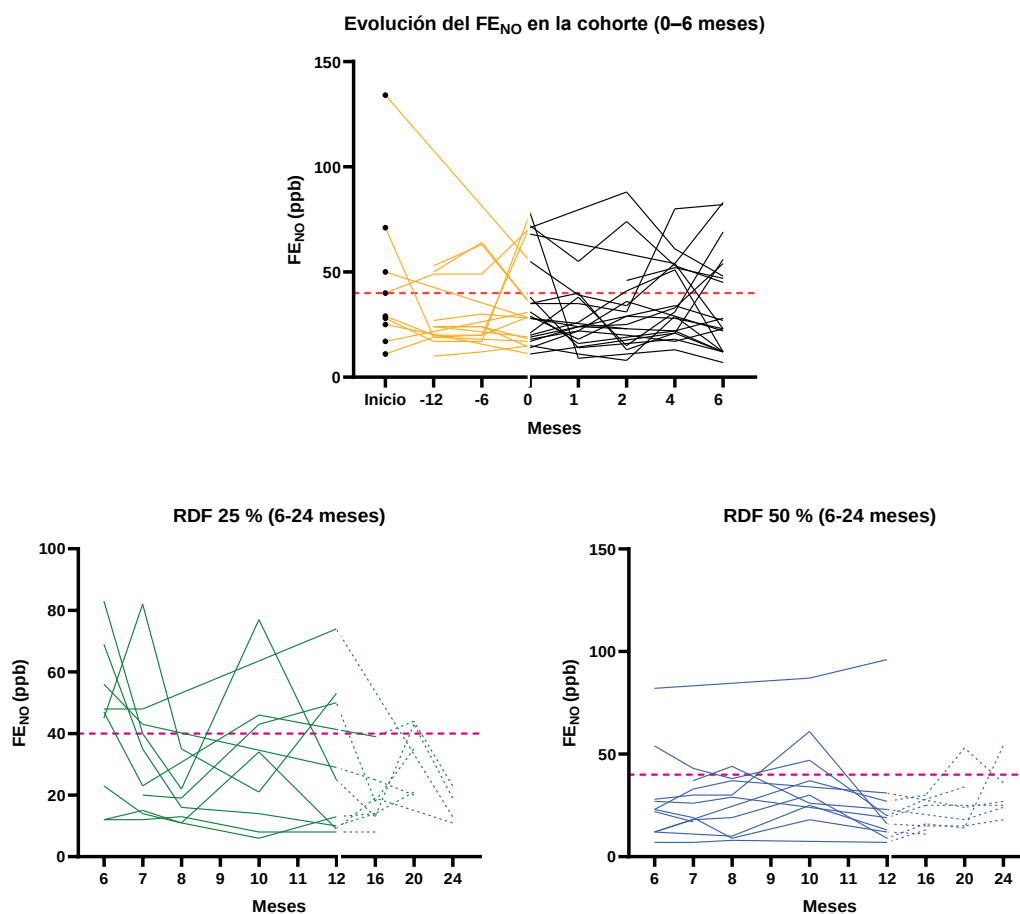


Figura 41. Evolución FE_{NO} por punto temporal y según grupo de reducción.

Inicio: antes primera administración omalizumab (puntos de color negro); -12 y-6: año previo a la reducción de dosis (línea naranja); 0-12 meses: fase de intervención (línea continua verde (RDF 25%) y azul (RDF 50%)); 18-24 meses: fase de seguimiento (línea discontinua correspondiente al grupo de RDF).

FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico; RDF: reducción de dosis final.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Tabla 28. Evolución clínica, funcional y biológica de los pacientes incluidos en el análisis OPT-OMA-ASTHMA.

FASES	PRE	BASAL	POST				
Características	Año previo N= 22	Momento de inclusión N= 22	6 meses N=22	12 meses N=22		24 meses N=11	
				RDF 25% N=10	RDF 50% N=12	RDF 25% N=5	RDF 50% N=6
Dosis omalizumab (mg) /dosis	614 (±284)	614 (±284)	481 (±214)	430 (±145)	347 (±137)	435 (±171)	375 (±157)
Puntuación ACT	23 (±2)	24 (±1)	24 (±1)	23 (±2)	24 (±2)	25 (±1)	24 (±1)
Pacientes con tandas de GCO†	19 (86%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pacientes con medicación de rescate†	22 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nº de visitas a urgencias u hospitalizaciones	3 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	84,4 (±9,4)	83,6 (±10,4)	85,6 (±11,0)	83,5 (±11,5)	85,3 (±10,7)	92,8 (±13,6)	82,2 (±11,1)
FEV ₁ pre-salbutamol (L)	2,8 (±0,8)	2,6 (±0,8)	2,8 (±0,9)	2,7 (±0,8)	2,7 (±1,1)	2,7 (±0,9)	2,3 (±1,1)
FE _{NO} (ppb)	25 (±12)	35 (±22)	34 (±23)	32 (±23)	24 (±24)	20 (±10)	31 (±13)
Eosinofilia (células/μL)	210 (±133)	203 (±106)	191 (±122)	393 (±470)	186 (±120)	163 (±32)	207 (±131)
Basófila (células/μL)	70 (±33)	51 (±36)	50 (±41)	55 (±31)	49 (±30)	60 (±18)	40 (±22)
IgE (UI/mL)	1.091,0 (±786,4)	901,6 (±596,4)	855,0 (±605,3)	755,5 (±498,7)	740,8 (±472,3)	677,8 (±398,1)	803,7 (±584,0)
FcRε1 (nº receptors/célula)	---	29986 (±12703)	27463 (±17763)	25315 (±12371)	21906 (±9140)	18736 (± 7558)	24728 (±5827)

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE y las cualitativas como n (%).

ACT: Asthma control test; DE: desviación estándar; FE_{NO}: fracción de óxido nítrico exhalada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal. †: debido a una relación directa por reducción de dosis.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

La evolución clínica, funcional y biológica de los pacientes excluidos del estudio se presenta en la Tabla 1Tabla 29. Los motivos de exclusión fueron:

- Paciente 1: inicio de hábitos tóxicos y componente ansioso, así como falta de adherencia al estudio. Se decidió excluir y volver a la dosis inicial.
- Paciente 2: empeoramiento de rinoconjuntivitis alérgica. Incluida en septiembre, durante el invierno manifestó alguna leve exacerbación de rinitis. A partir del mes de abril, inicio sintomatología sostenida, por lo que se reinició la dosis previa. No alcanzó un buen control por lo que se cambió a dupilumab.
- Paciente 3: ansiedad y pérdida de control clínico. Se decidió directamente cambio a dupilumab para alcanzar objetivos terapéuticos.

En la Figura 42, se representan los parámetros clínicos y funcionales de los pacientes excluidos del estudio.

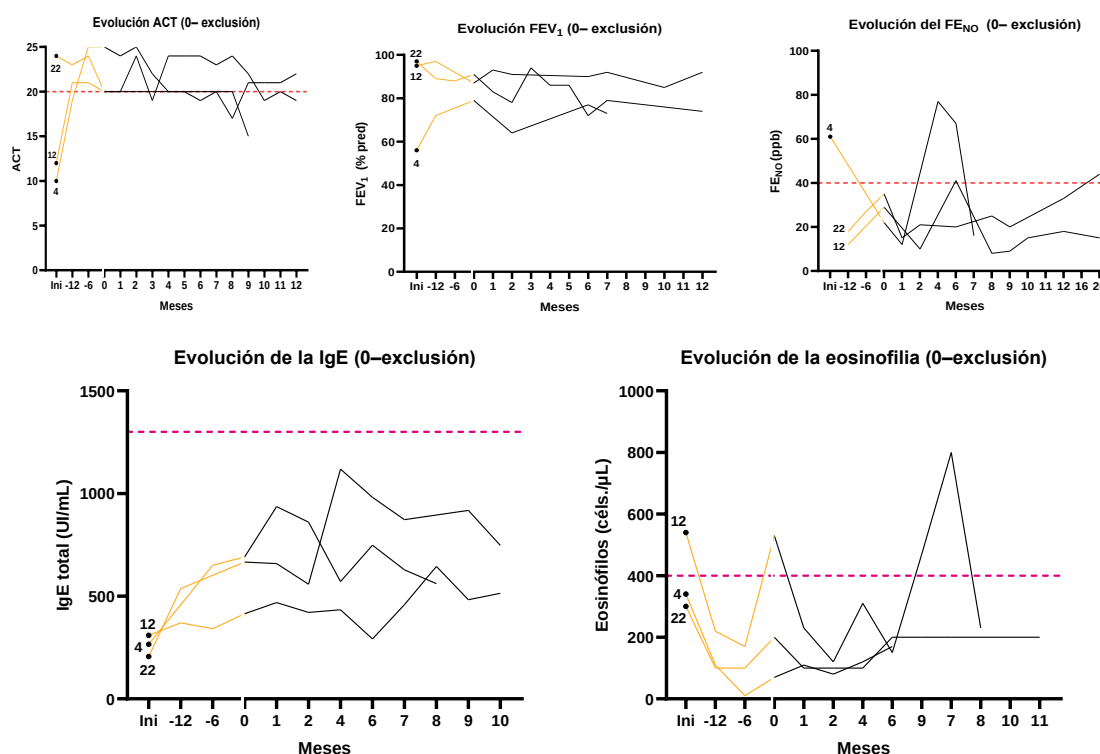


Figura 42. Evolución clínica, funcional y biológica en los pacientes excluidos.

Se representa la evolución de cada parámetros hasta la vista de exclusión.

ACT: Asthma control test; IgE: inmunoglobulina E; FE_{No}: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV₁: volumen espiratorio forzado

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Tabla 29. Evolución clínica, funcional y biológica en los pacientes excluidos del análisis OPT-OMA-ASTHMA.

Características	Año previo	Basal	6 meses	12 meses	
				RDF 25%	RDF 50%
Dosis omalizumab (mg) /dosis					
Paciente 1	600	600	450	NA	NA
Paciente 2	300	300	225	255	NA
Paciente 3	450	450	300	NA	225
Puntuación ACT y necesidad de GCO o medicación de rescate					
Paciente 1	21; No	20; No	20; No	NA	NA
Paciente 2	25; Si*	25; No	19; No	22; Si	NA
Paciente 3	25; No	20; No	24; No	NA	19; Si
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)					
Paciente 1	72	79	77	NA	NA
Paciente 2	92	87	90	92	NA
Paciente 3	88	91	72	NA	74
FE _{NO} (ppb)					
Paciente 1	84	22	ND	NA	NA
Paciente 2	12	29	8	15	NA
Paciente 3	27	35	25	NA	44
Eosinofilia (células/ μ L)					
Paciente 1	110	70	-	NA	NA
Paciente 2	170	530	150	360	NA
Paciente 3	100	200	200	NA	200
IgE (UI/mL) y Fc ϵ RI (nºreceptores/célula)					
Paciente 1	650; NA	691;61022	748;	NA	NA
Paciente 2	379; NA	414; 14586	292;18829	514; 18509	NA
Paciente 3	537;NA	666; ND	981; ND	NA; NA	747; ND

Ningún paciente tuvo visitas a urgencias u hospitalizaciones en ningún período. *Necesitó mediación de rescate. ACT: Asthma control test; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV₁: volumen espiratorio forzado; IgE inmunoglobulina E; NA: no aplica; ND: no disponible; RDF: reducción dosis final

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

5.1.4. Análisis de efectividad

Independientemente del grupo de RDF y el periodo del estudio, ninguno de los pacientes presentó exacerbaciones (Tabla 30). De los tres pacientes que no completaron el seguimiento, ninguno lo hizo por exacerbación asmática del estudio.

En la Tabla 30 se muestran los cambios en las variables clínicas, funcionales y biológicas según grupo de reducción y en el total. La interacción tiempo×grupo no fue significativa ni en ACT ($p=0,811$) ni en FEV_1 ($p=0,792$). Únicamente, se observaron diferencias significativas en los niveles de IgE, tanto en la cohorte total (1^{er} año vs. previo, $p=0,046$; seguimiento vs. previo, $p=0,003$) como en el grupo de reducción del 50% (1^{er} año vs. previo, $p=0,043$; seguimiento vs. Previo, $p=0,001$). Estos resultados confirman la ausencia de diferencias clínicamente relevantes en efectividad.

Tabla 30. Cambios en parámetros clínicos, funcionales y biológicos entre periodos según grupo de reducción y total.

Variable	Grupo RDF 25%		Grupo RDF 50%	
	Δ Interv- Previo (IC95%) (n=10)	Δ Seg-Previo (IC95%) (n=5)	Δ Interv- Previo (IC95%) (n=12)	Δ Seg-Previo (IC95%) (n=6)
Número de exacerbaciones	0 (0-25,9,7)	0 (0-45,1)	0 (0-22,1)	0 (0-39,3)
Puntuación ACT	0 (-2-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (-1-1)
FEV_1 (%pred.)	2 (-5-8)	8 (-12-27)	1 (-3-5)	4 (-8-15)
FEV_1 (L)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
FE_{NO} (ppb)	-7 (-18-4)	-32 (-113-48)	2 (-19-12)	-1 (-26-24)
Eosinofilia (cél./ μ L)	6 (-100-95)	1 (-68-70)	22 (-9-52)	-13 (-63-130)
Basófila (cél./ μ L)	5 (-10-19)	-3 (-15-9)	-9 (-29-12)	4 (-7-10)
IgE (UI/mL)	-30 (-152-92)	-56 (-214-101)	-77 (-132- -1)*	-197 (-275- -119)*
Fc ϵ I (nº receptors/cél.)	5848 (-12367)	19750 (9396-30104)*	7049(-7005-21103)	10400 (-436-21236)

Los resultados se expresan como media del cambio $\pm$ IC95%. *Indica diferencias significativas.

Definición: Δ = (Periodo (*intervención o seguimiento*) – Previo). Valores positivos indican aumento; negativos, disminución.

ACT: Asthma control test; FE_{NO} : fracción exhalada de óxido nítrico; FEV_1 : volumen espiratorio forzado; IC: intervalo de confianza; IgE inmunoglobulina E; Interv: intervención; RDF: reducción dosis final; Seg: seguimiento.

Se evaluó la evolución de la IgE total mediante análisis de medidas repetidas a lo largo del tiempo (basal (visita 0), 6, 12 y 24 meses) según grupos de dosis inicial de

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

omalizumab (150–375 mg, 450–750 mg y 900–1200 mg). Como se muestra en la Tabla 31 y Figura 43, no hubo diferencias significativas de los niveles de IgE a lo largo del tiempo en ningún grupo

Tabla 31. Evolución de IgE total según grupos de dosis inicial total de omalizumab.

	Dosis baja (150–375 mg) (N=2)	Dosis media (450–750 mg) (N=12)	Dosis alta (900 mg–1200 mg) (N=5)
Basal	541,0 (±405,9)	702,3 (±340,4)	1616,6 (±730,1)
6 meses	538,0 (±366,3)	695,3 (±409,0)	1523,2 (±767,1)
12 meses	500,0 (±415,8)	637,3 (±387,4)	1219,4 (±421,1)

Valores expresados como media ± desviación estándar (DE). Los grupos de dosis inicial total de omalizumab se definieron en tres categorías: baja, media y alta (según criterio definido por el investigador).

N: número de pacientes por grupo.

Evolución de IgE total según grupos de dosis inicial de omalizumab

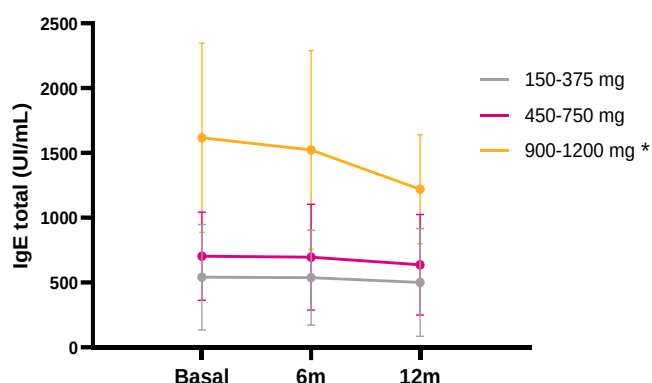


Figura 43. Evolución de IgE total según grupo de dosis inicial de omalizumab.

En la figura cada punto representa la media de los niveles IgE total y las barras la desviación estándar en cada momento. Color gris: cohorte 150-375 mg (n=2), color rosa: cohorte 450-750 mg (n=12) y color naranja 900-1200 mg; RDF 50% (n=5).

* Se indican diferencias significativas entre los grupos de 150–375 mg y 450–750 mg respecto al grupo de 900–1200 mg según ANOVA two-way ($p = 0,001$ y $p < 0,0001$, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre los otros grupos.

También, se evaluó la evolución de los niveles de receptor FcR ϵ l mediante análisis de medidas repetidas a lo largo del tiempo (basal (visita 0), 6, 12 y 24 meses) según grupos de RDF. Como se muestra en la Figura 43, los niveles de FcR ϵ l se mantuvieron relativamente estables independientemente del grupo de RDF.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

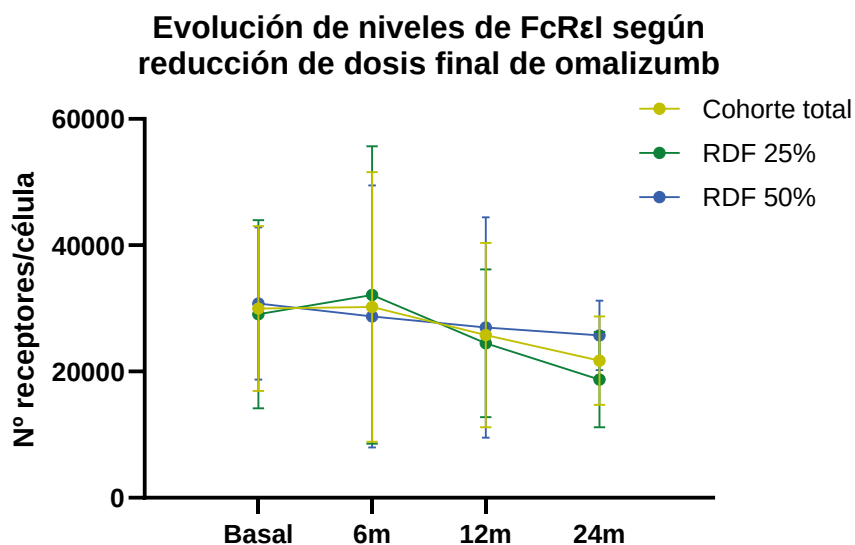


Figura 44. Evolución de los niveles de receptor FcR ϵ I según grupo de dosis inicial de omalizumab.

En la figura cada punto representa la media de los niveles de receptor FcR ϵ I y las barras la desviación estándar en cada momento. Color verde-amarillo: cohorte total (n=17), color verde: RDF 25% (n=8) y color azul; RDF 50% (n=9).

5.1.5. Análisis multivariante

No se realizó análisis multivariante sobre la efectividad clínica ni funcional (ACT y FEV₁), al no observarse cambios significativos en los distintos periodos. Sin embargo, se llevó a cabo un análisis multivariante respecto a la IgE total, dada la diferencia significativa detectada recogida en la Tabla 30.

No obstante, un análisis de regresión lineal a los 24 meses reveló una asociación significativa entre la dosis inicial mensual y la reducción neta de IgE total, de manera que los pacientes con dosis inicial más alta presentaron una menor reducción ($B = -0,272$; $p = 0,033$). No se observaron asociaciones significativas entre la dosis inicial y la Δ IgE total a los 6 y 12 meses (Tabla 32).

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Tabla 32. Regresión lineal de la dosis inicial de omalizumab sobre el cambio en IgE total a 6, 12 y 24 meses.

Δ IgE total	N	B	IC 95% para B	p-valor
6 meses-basal	22	0,092	-0,166– 0,351	0,465
12 meses-basal	22	-0,026	-0,351 – 0,299	0,868
24 meses-basal	10	-0,272	-0,516 – -0,028	0,033

Resultados de regresión lineal simple para evaluar la relación entre la dosis total inicial de omalizumab y el cambio en los niveles de IgE total (Δ IgE total) a los 6, 12 y 24 meses respecto al basal.

N: número de pacientes con datos completos en cada punto temporal; B: coeficiente no estandarizado (indica el cambio esperado en Δ IgE por cada unidad de dosis inicial); IC95%: intervalo de confianza del 95% para B; p: valor de significación estadística.

Esto indica que, aunque las medias de grupo muestran cambios modestos, a nivel individual la dosis inicial sí se relaciona con la magnitud de la reducción de IgE.

Además, el análisis de efectos dentro de sujetos mostró cambios significativos en IgE total a lo largo del tiempo ($F = 4,4$, $p = 0,020$) y una interacción significativa tiempo $\times$ grupo de dosis ($F = 2,8$, $p = 0,045$), indicando que la evolución de IgE a lo largo del seguimiento dependió del grupo de dosis inicial. El análisis de efectos entre sujetos mostró diferencias significativas entre grupos de dosis inicial ($F = 5,8$, $p = 0,013$).

5.1.6. Análisis de niveles plasmáticos de omalizumab

La relación entre la dosis total mensual de omalizumab y la concentración plasmática (C_p) inicial se muestra en la Figura 45. Se observa que, aún con la misma dosis mensual, diferentes pacientes presentan C_p variables, reflejando una variabilidad interindividual.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

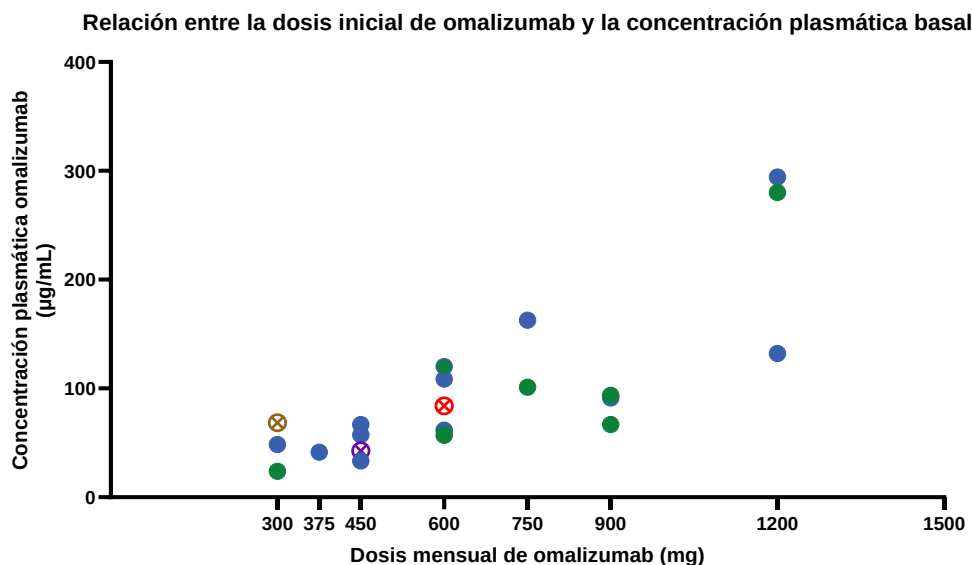


Figura 45. Relación dosis total mensual de omalizumab y concentración plasmática de omalizumab.

La figura representa la asociación entre la dosis mensual pauta de omalizumab (mg) y la Cp basal (µg/mL) de los pacientes incluidos en el estudio.

Cada punto corresponde a un paciente: en color verde los del grupo de reducción de dosis final del 25% (RDF 25%) (n=12) y en azul los del grupo RDF 50% (n=13). Los puntos con una x corresponden a los pacientes excluidos del análisis (cada color un paciente).

A continuación, se presentan los resultados del análisis exploratorio de los niveles plasmáticos de omalizumab en los pacientes del estudio, evaluados en distintos momentos de seguimiento (basal, mes 6, 12 y 24) y diferenciados según la estrategia de reducción de dosis final (RDF) (25% o 50%) o según el grupo de dosis inicial de omalizumab (150-375 mg, 400-750 mg y 900-1200 mg).

5.1.6.1. Evolución global de los niveles plasmáticos

5.1.6.1.1. Evolución global de los niveles plasmáticos según la estrategia de reducción de dosis final (RDF)

La distribución de las Cp de omalizumab en cada momento se muestra en la Figura 46. Se observaron diferencias significativas entre el momento basal y los meses 12 y 24 ($p=0,020$ y $p=0,006$ respectivamente). Al analizar los grupos según la reducción de dosis, se identificaron patrones distintos: en el grupo RDF 25% hubo diferencias entre el basal y los 6 meses ($p=0,023$), mientras que en el grupo RDF 50% las diferencias se observaron entre el basal y los meses 12 y 24 ($p=0,028$ y $p=0,031$ respectivamente).

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

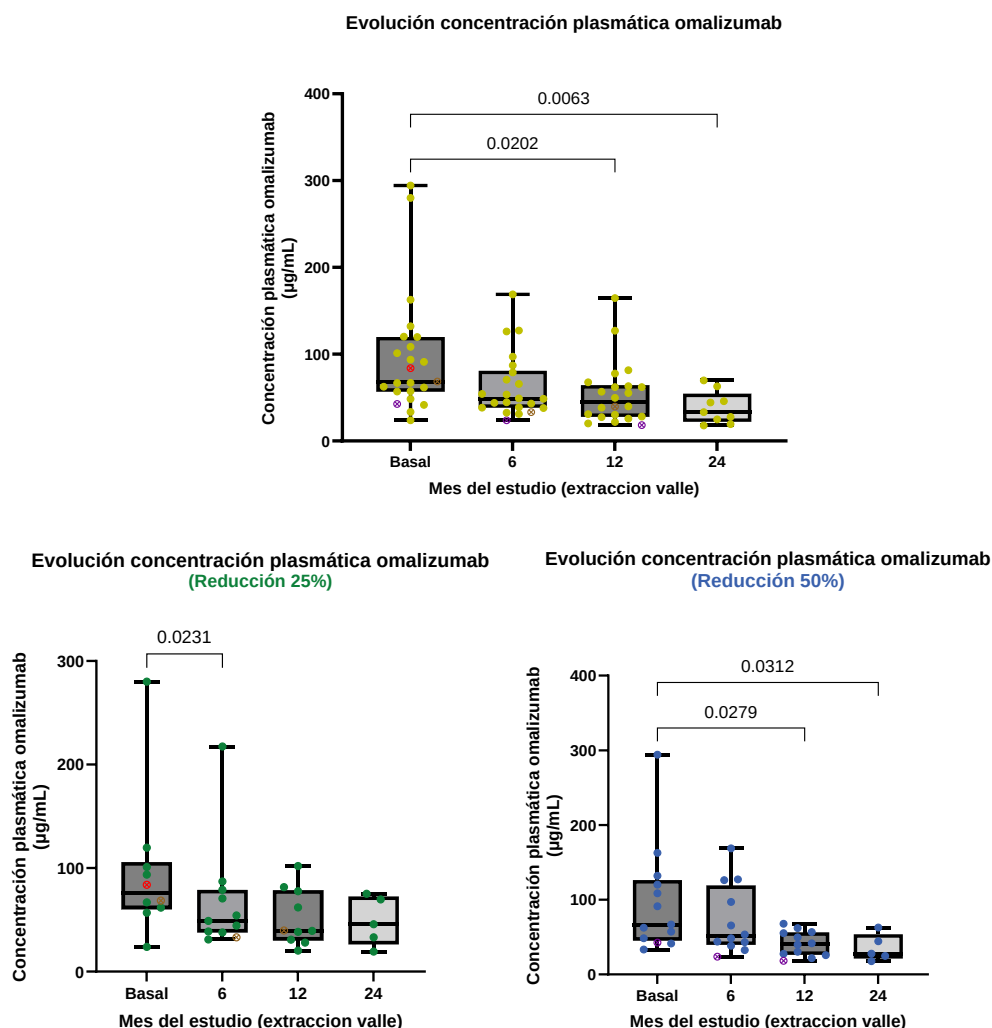


Figura 46. Evolución global de la concentración plasmática de omalizumab de la cohorte en general y según reducción de dosis.

Los gráficos corresponden a diagramas de cajas que representan la mediana, con los valores mínimo y máximo como extremos, mientras que los puntos indican los valores individuales de cada paciente. En la parte superior se muestra la cohorte total incluida en el estudio (n = 25, color verde-amarillo); abajo a la izquierda, el grupo de reducción de dosis del 25% (n=13, color verde); y abajo a la derecha, el grupo de reducción del 50% (n= 12, color azul).

Los pacientes excluidos del análisis se representan mediante puntos con una x (cada color un paciente).

Se aplicó un análisis ANOVA One-way para evaluar diferencias entre grupos, y en la figura se señalan únicamente las comparaciones que alcanzaron significación estadística.

La distribución de las Cp individuales en cada tiempo según el grupo de reducción de dosis se representa en la Figura 47.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

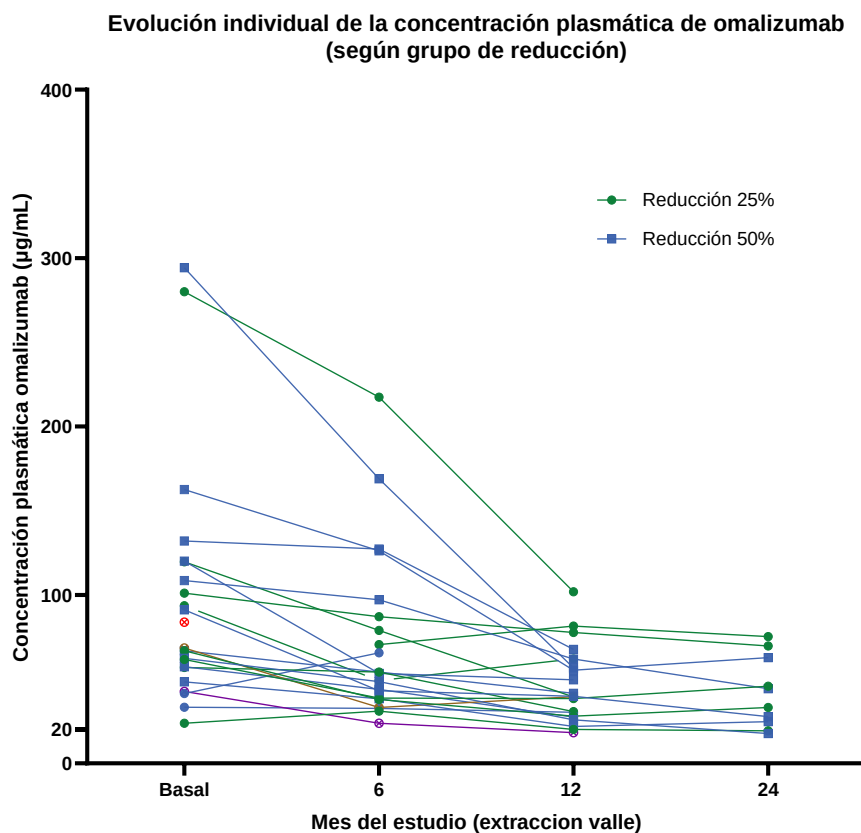


Figura 47. Evolución individual de la concentración plasmática de omalizumab según grupo de reducción de dosis.

Cada línea representa la concentración plasmática de un paciente a lo largo del tiempo.

Los pacientes del grupo RDF 25% se muestran en color verde (n=10), los del grupo RDF 50% en azul (n=12), y los pacientes excluidos del análisis se indican con puntos con una x (cada uno de un color) (n=3).

En la Figura 48 se muestra la diferencia de Cp respecto al basal en los meses 6 y 12, tanto en la cohorte total como en los grupos de RDF. Se observó una diferencia significativa en el descenso de concentración en la cohorte total entre el mes 6 y el mes 12 ($p = 0,034$). No se identificaron diferencias significativas entre los grupos de RDF en ninguno de los puntos evaluados.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

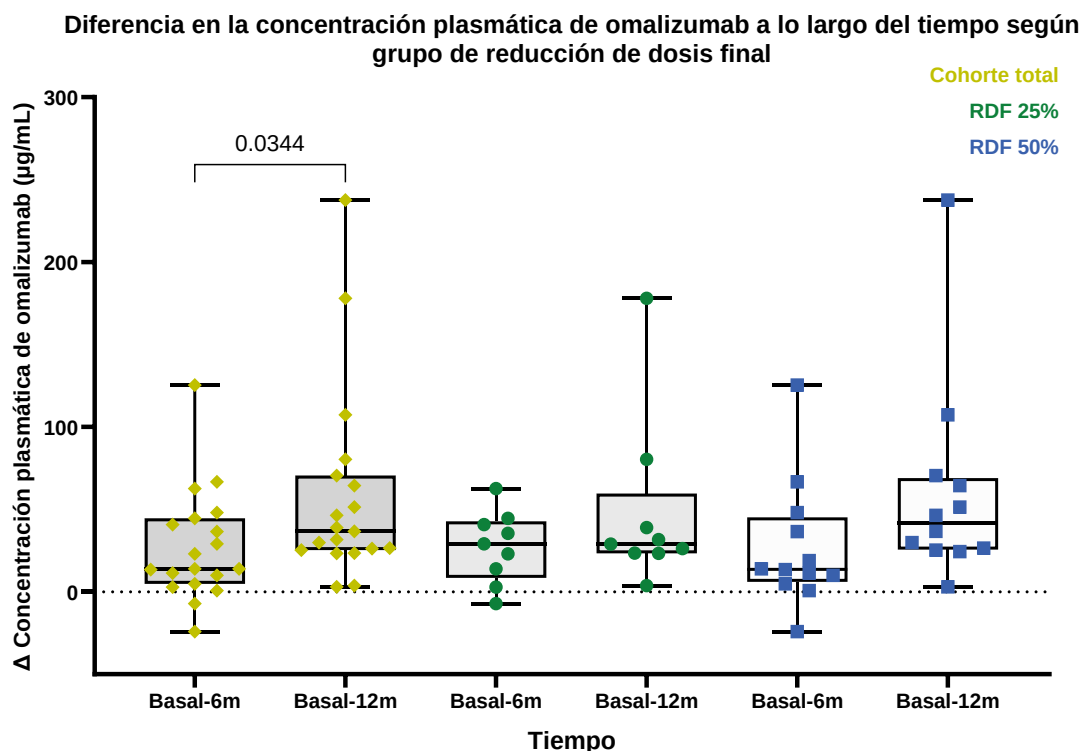


Figura 48. Diferencia en la concentración plasmática de omalizumab a lo largo del tiempo según grupo de reducción de dosis.

La figura muestra la diferencia en la concentración plasmática de omalizumab a lo largo del tiempo. Los datos se representan mediante diagramas de cajas que indican mediana, valores mínimo y máximo, y puntos individuales de cada paciente.

Se representa la cohorte de pacientes incluidos en el análisis (n=22) (color verde-amarillo) y los grupos de RDF 25% (n=10) (color verde) y de RDF 50% (color azul).

Se compararon los grupos y en la figura se señalan únicamente las comparaciones que alcanzaron significación estadística.

5.1.6.1.2. Evolución global de los niveles plasmáticos según grupo de dosis de omalizumab mensual inicial

La distribución de las Cp de omalizumab en cada momento según la dosis de omalizumab mensual inicial (150-375 mg, 400-750 mg y 900-1200 mg) se representan en la Figura 49. Solo hubo diferencias en el grupo 400-750 mg entre el basal y los meses 6 y 12 (p=0,016 y p=0,003 respectivamente).

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

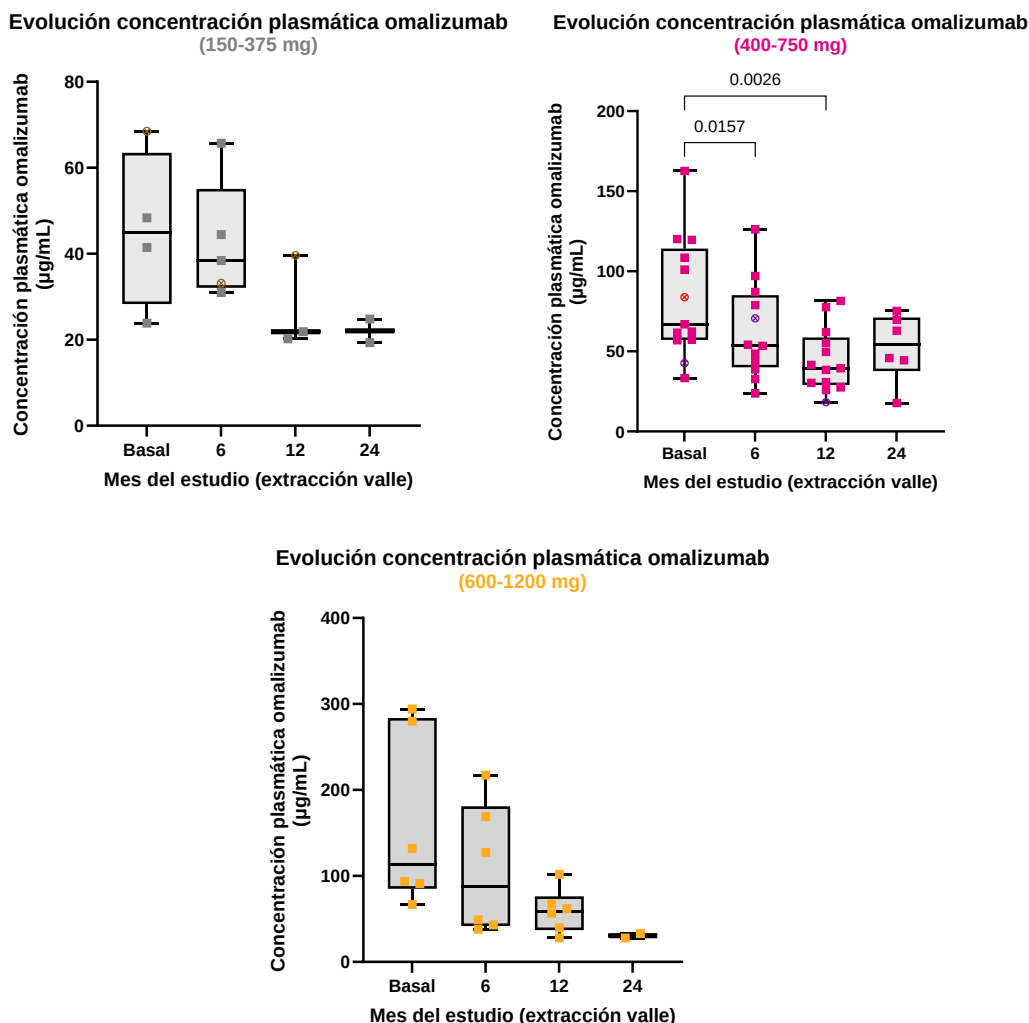


Figura 49. Evolución global de la concentración plasmática de omalizumab según dosis inicial.

Los gráficos corresponden a diagramas de cajas que representan la mediana, con los valores mínimo y máximo como extremos, mientras que los puntos indican los valores individuales de cada paciente. En la parte de arriba izquierda se muestra el grupo cuya dosis de omalizumab está entre 150-375 mg (n=5, color gris); arriba derecha, el grupo de 450-750 mg (n=14, color rosa); y abajo, el grupo de 600-1200 mg (n=6, color naranja).

Los pacientes excluidos del análisis se representan mediante puntos con una x (cada uno de un color).

Se aplicó un análisis ANOVA One-Way para evaluar diferencias entre grupos, y en la figura se señalan únicamente las comparaciones que alcanzaron significación estadística

La distribución de las Cp individuales en cada tiempo según la dosis inicial se representa en la Figura 50.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

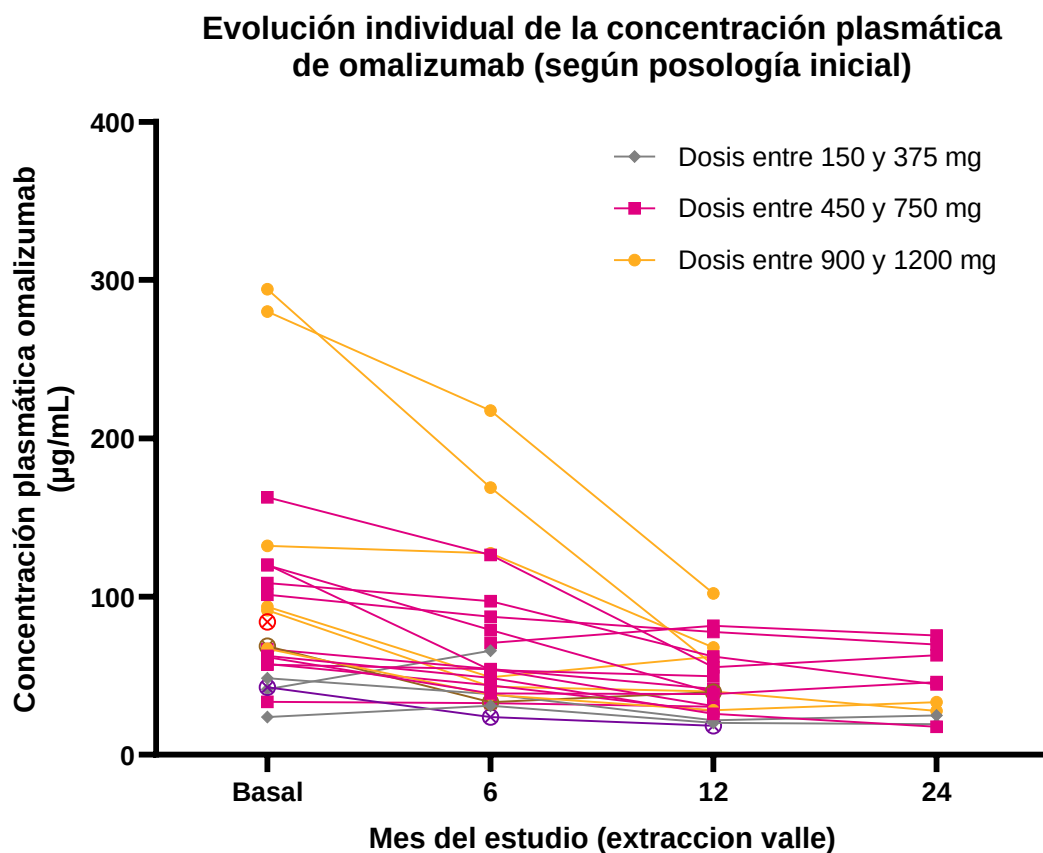


Figura 50. Evolución individual de la concentración plasmática de omalizumab según dosis inicial.

Cada línea representa la concentración plasmática de un paciente a lo largo del tiempo.

Los pacientes del grupo 150-375 mg se muestran en color gris ($n=5$), los del grupo 400-750 mg en rosa ($n=14$), los del grupo 900-1200 mg en naranja ($n=6$) y los pacientes excluidos del análisis se indican con puntos con una x (cada uno de un color).

En la Figura 51 se muestra la diferencia de C_p respecto al basal en los meses 6 y 12, tanto en la cohorte total como según los grupos de dosis mensual inicial. Se observó diferencia significativa entre el grupo de 150-375 mg y 900-1200 mg en el mes 6 ($p=0,022$).

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

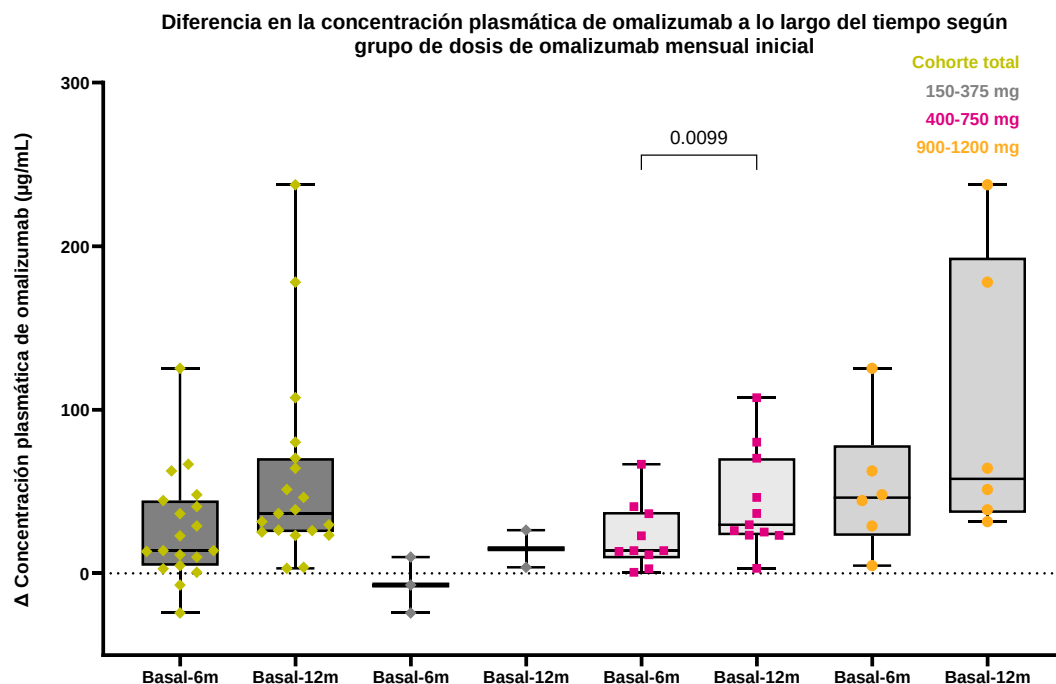


Figura 51. Diferencia en la concentración plasmática de omalizumab a lo largo del tiempo según grupo de dosis de omalizumab mensual inicial.

La figura muestra la diferencia en la concentración plasmática de omalizumab a lo largo del tiempo. Los datos se representan mediante diagramas de cajas que indican mediana, valores mínimo y máximo, y puntos individuales de cada paciente.

Se representa la cohorte de pacientes incluidos en el análisis (n=22) (color verde-amarillo) y los del grupo 150-375 mg (n=4) (color gris), los del grupo 400-750 mg (n=12) (color rosa) y los del grupo 900-1200 mg (n=6) (color naranja).

Se compararon los grupos y en la figura se señala las comparaciones que alcanzaron significación estadística entre los grupos de dosis de omalizumab mensual. Cabe destacar que, en la cohorte total, la comparación entre el mes 6 y el mes 12 no se representa en la figura, aunque también mostró significación estadística ($p = 0,034$).

5.1.6.2. Comparación de los niveles plasmáticos

5.1.6.2.1. Comparación de los niveles plasmáticos grupo según la estrategia de reducción de dosis final (RDF)

La evolución media de las Cp según el grupo de reducción se observa en la Figura 52 y en la Tabla 33. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

5. RESULTADOS | 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Tabla 33. Concentración media de omalizumab según grupo de reducción de dosis.

	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
RDF 25%				
N	8	10	9	5
Media ± DE	100,5 (±78,4)	70,9 (±54,7)	53,3 (±28,5)	48,7 (±23,8)
RDF 50%				
N	12	11	11	5
Media ± DE	101,6 (±72,6)	76,9 (±45,8)	43,5 (±15,8)	35,5 (±18,2)
p-valor	0,910	0,756	0,340	0,354

Los valores de Cp de omalizumab son expresados en µg/mL.

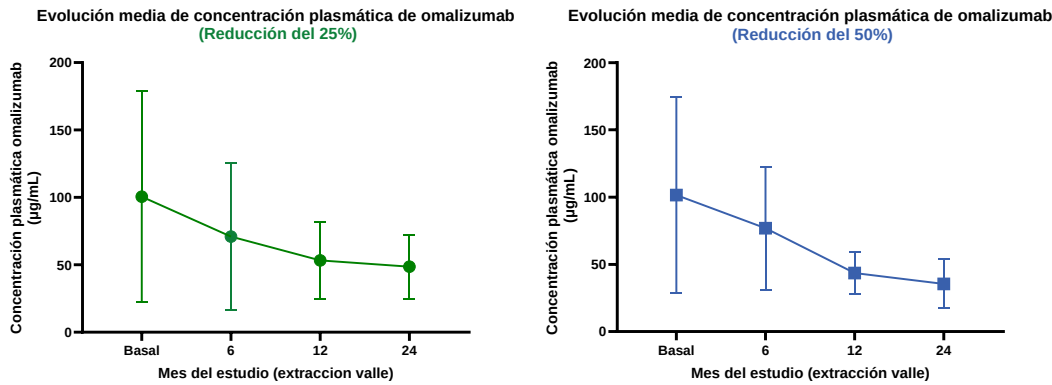


Figura 52. Evolución media de las concentraciones plasmáticas según grupo de reducción de dosis.

Las figuras muestran la evolución de la concentración plasmática de omalizumab a lo largo del tiempo, el grupo RDF 25% (izquierda, color verde) y RDF 50% (derecha, color azul) (ver Tabla 33).

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

5.1.6.2.2. Comparación de los niveles plasmáticos según grupo de dosis de omalizumab mensual inicial

La evolución media de las Cp según la dosis inicial de omalizumab antes del inicio del estudio se observa en la Figura 53 y en la Tabla 34.

5. RESULTADOS | 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Tabla 34. Concentración media de omalizumab según dosis de omalizumab mensual inicial.

	Basal	6 meses	12 meses	24 meses
150-375 mg				
N	3	4	2	2
Media $\pm$ DE	37,9 ($\pm$ 12,6)	44,9 ($\pm$ 14,9)	21,0 ($\pm$ 1,1)	22,1 ($\pm$ 3,9)
450-750 mg				
N	11	11	12	6
Media $\pm$ DE	86,4 ($\pm$ 38,5)	66,5 ($\pm$ 28,6)	46,7 ($\pm$ 19,0)	52,6 ($\pm$ 21,2)
900-1200 mg				
N	6	6	6	2
Media $\pm$ DE	159,7 ($\pm$ 101,0)	107,3 ($\pm$ 75,7)	59,4 ($\pm$ 25,5)	30,5 ($\pm$ 3,8)
p-valor	0,027	0,105	0,099	ND

Los valores de Cp de omalizumab son expresados en $\mu\text{g/mL}$.

ND: no disponible (no hay suficientes pacientes que hayan alcanzado este punto en los 3 grupos de dosis inicial)

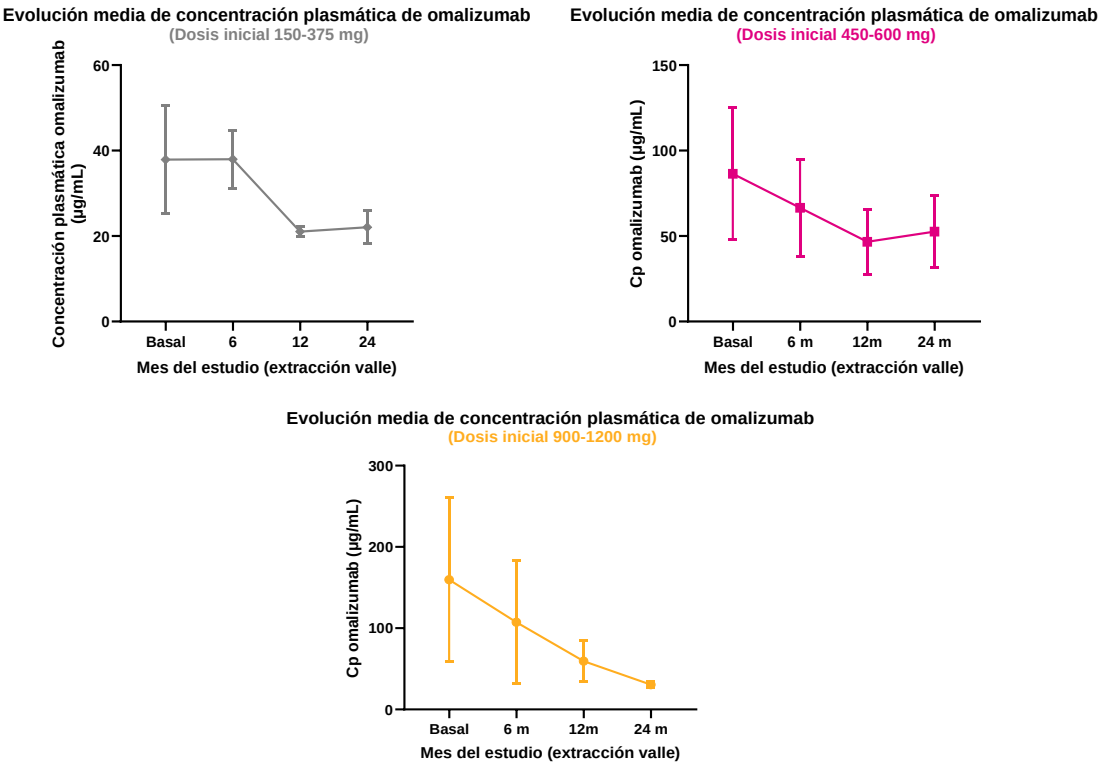


Figura 53. Evolución media de la concentraciones plasmáticas según dosis de omalizumab mensual inicial de omalizumab.

Las figuras muestran la evolución de la concentración plasmática de omalizumab a lo largo del tiempo, el grupo 150-375 mg (arriba izquierda, color gris), el grupo 400-750 mg (arriba derecha, color rosa) y el grupo 900-1200 mg (abajo, color naranja) (ver Tabla 34).

Los valores se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

5.1.6.3. Análisis multivariante

En el análisis de correlación entre las concentraciones plasmáticas de omalizumab y distintos biomarcadores clínicos, bioquímicos y funcionales en la cohorte total de pacientes, únicamente se observó una asociación significativa entre la dosis administrada y la concentración plasmática (Figura 54). No se identificaron correlaciones significativas con el resto de los biomarcadores.

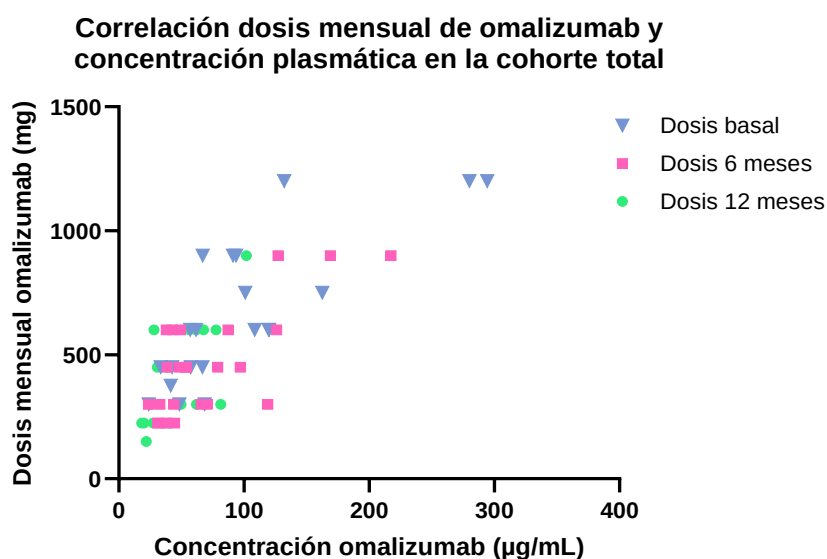


Figura 54. Correlación dosis mensual de omalizumab y concentración plasmática en la cohorte total.

Cada punto representa un paciente.

La correlación entre dosis mensual administrada y concentración plasmática de omalizumab se calculó mediante coeficiente de Spearman en tres puntos temporales: basal (azul) ($n=22$; $p=0,768$; $p<0,0001$), 6 meses (rosa) ($n=24$; $p=0,607$; $p<0,002$) y 12 meses (verde) ($n=21$; $p=0,600$; $p<0,004$).

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Correlación FcεRI y concentración plasmática en la cohorte total

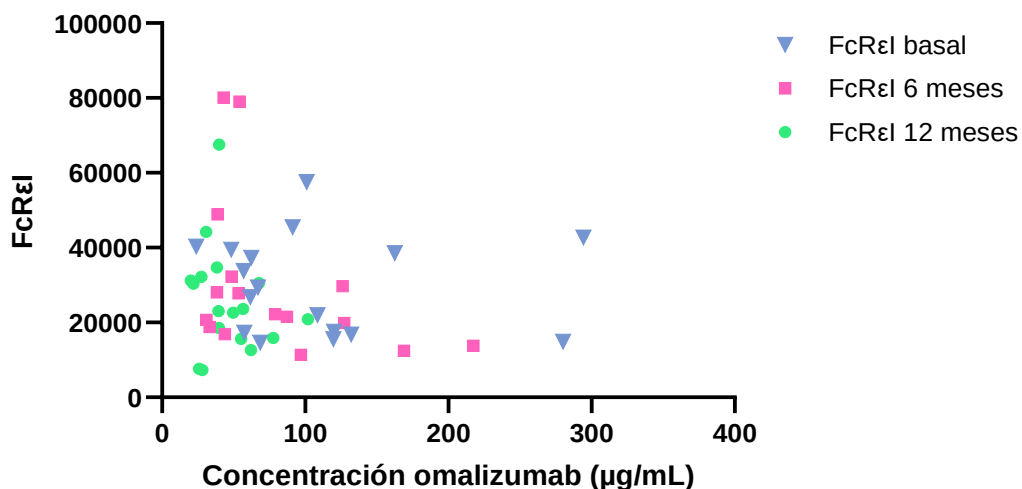


Figura 55. Correlación receptor FcεRI y concentración plasmática en la cohorte total.

Cada punto representa un paciente.

La correlación entre niveles de receptor FcεRI administrada y concentración plasmática de omalizumab se calculó mediante coeficiente de Pearson o Spearman en tres puntos temporales: basal (azul) (n=17; $r=-0,087$), 6 meses (rosa) (n=16; $p=-0,388$) y 12 meses (verde) (n=21; $p=-0,223$). En ningún momento se observaron correlaciones significativas.

Se evaluó mediante regresión lineal simple la relación entre la Cp de omalizumab y los niveles de IgE total en los puntos temporales: basal (visita 0), 6 y 12 meses. En todos los momentos, la regresión no mostró asociaciones significativas, indicando que la Cp de omalizumab no predijo de forma significativa los niveles de IgE total en ningún punto temporal (Figura 56).

5. RESULTADOS| 5.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Regresión lineal de IgE total frente a concentración plasmática

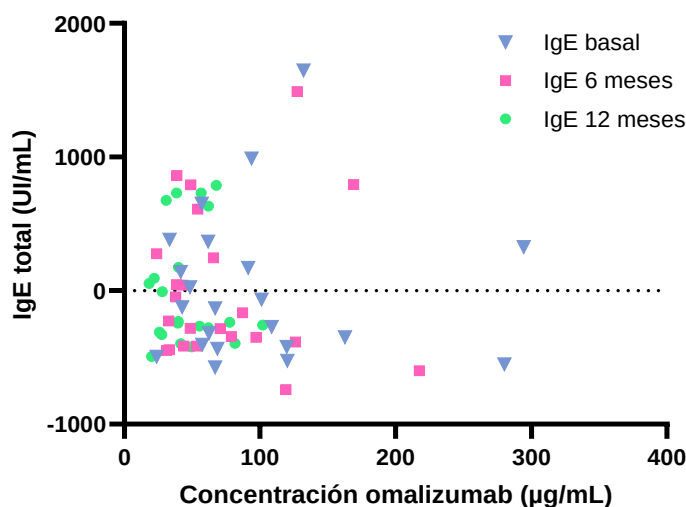


Figura 56. Regresión lineal de IgE total frente a concentración plasmática de omalizumab a basal, 6 y 12 meses.

Relación entre la concentración plasmática de omalizumab y los niveles de IgE total en los distintos puntos temporales: basal (color azul), 6 meses (color rosa) y 12 meses (color verde). Cada punto representa un paciente. En ningún momento se observaron asociaciones significativas.

En el análisis de regresión lineal múltiple se exploró si la Cp media la relación entre la dosis mensual prescrita y los niveles de IgE total. Se encontró que tanto la dosis inicial de omalizumab ($B = 2,14$; IC95%: 1,1–3,2; $p = 0,001$) como la Cp basal ($B = -4,5$; IC95%: -8,9– -0,1; $p = 0,046$) se asociaron de forma significativa con la IgE. Esto indica que, aunque la dosis prescrita influye sobre la IgE, la concentración plasmática aporta información adicional y explica parte de la variabilidad interindividual.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

5.2. Análisis coste-efectividad

5.2.1. Población incluida en el análisis

En el análisis se incluyeron 21 pacientes del estudio OPT-OMA-ASTHMA. Las características basales de la cohorte global se resumen en la Tabla 35.

Tabla 35. Ninguno de los pacientes recibía tratamiento con glucocorticoides orales (GCO) de mantenimiento, ni precisaba medicación de rescate, ni había presentado clínica respiratoria ni acudido a urgencias en los 6 meses previos al inicio del estudio.

Tabla 35. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes incluidos.

Características	Total (N=21)
Edad (años)	48 (± 19)
Sexo (mujeres)	11 (52,4%)
Raza (caucásica)	20 (95,2%)
Peso (kg)	75,7 ($\pm 12,8$)
IMC (kg/m ²)	27,7 ($\pm 4,9$)
Hábito tabáquico: No fumador Ex-fumador	10 (58,8%) 7 (41,2%)
Comorbilidades Rinoconjuntivitis Reflujo Poliposis	8 (38,1%) 6 (28,6%) 2 (9,5%)
Charlson	1 (± 1)
Duración del diagnóstico de asma grave (años)	6,0 ($\pm 6,0$)
Duración de tratamiento con omalizumab (años)	4,7 ($\pm 3,1$)
Dosis omalizumab por administración (mg)	490 (± 127)
Frecuencia de administración (semanas), Cada 2 semanas Cada 4 semanas	7 (33,3%) 14 (66,7%)
Dosis mensual (mg)	636 (± 288)
Biomarcadores basales, IgE basal (UI/mL) Eosinófilos (cél/μL) FE _{NO} (ppb)	848,7 ($\pm 562,0$) 225,8 ($\pm 113,8$) 34 (± 20)
Variables clínicas basales, Puntuación ACT (puntos) FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.) FEV ₁ pre-salbutamol (L) Nº exacerbaciones 6 meses anteriores	24 (± 2) 84 (± 10) 2,7 ($\pm 0,8$) 0 (± 0)

Las variables cuantitativas se expresan como media $\pm$ DE y las cualitativas como n (%).

ACT: Asthma control test; DE: desviación estándar; FEV₁: volumen espiratorio forzado; IgE: inmunoglobulina E; IMC: índice de masa corporal; N: número; ppb: partes por billón.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

Un total de 10 (47,6%) pacientes fueron aleatorizados al grupo de reducción del 25% de la dosis de omalizumab y 11 (52,4%) al grupo de reducción del 50%. La Tabla 36 muestra la distribución de los pacientes según el régimen terapéutico basal y el porcentaje de RDF.

Tabla 36. Distribución de los pacientes según régimen terapéutico basal y grupo de reducción.

Dosis omalizumab	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)
300 mg/ 4 semanas	3 (30%)	1 (9%)
450 mg/ 4 semanas	1 (10%)	3 (27%)
600 mg/ 4 semanas	3 (30%)	3 (27%)
375 mg/ 2 semanas	2 (20%)	1(9%)
450 mg/2 semanas	0	1 (9%)
600 mg/ 2 semanas	1 (10%)	2 (19%)

La comparación de las características basales según el porcentaje de reducción de dosis final (RDF) omalizumab se presenta en el 10.17. Anexo 17. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de RDF.

5.2.2. Costes incluidos

Los resultados descriptivos de los costes directos sanitarios, expresados como **coste anual medio por paciente**, se muestran en la Tabla 37. Los valores se expresan en euros.

Tabla 37. Costes sanitarios anuales por paciente en el período basal, tras la reducción de dosis de omalizumab y durante la fase de seguimiento.

Tipo de coste (€)	Pre-reducción (N=21)	Post-reducción (N=21)	Seguimiento (N=11)
Coste sanitaria total	17.445 (±7.549)	14.321 (±5.254)	10.633 (±4.052)
Costes directos:			
Medicación omalizumab	16.274 (±7.377)	11.063 (±5.113)	10.298 (±4.052)
Consultas atención primaria	0 (±0)	2 (±7)	0 (±0)
Consultas especialista	635 (±229)	2.070 (±0)	690 (±0)
Hospitalizaciones	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)
Visitas a urgencias	10 (±47)	0 (±0)	0 (±0)
Visita enfermería	387 (±505)	653(±352)	195(±0)
Analíticas	51 (±17)	267 (±31)	90 (±0)
Espirometrías	86 (±45)	267 (±104)	50 (±0)
Envases de salbutamol	1 (±1)	0 (±0)	0 (±0)
Envases de GCO	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE y los valores se presentan en €.

Color naranja: pre-reducción, color rosa: post-reducción y color gris: seguimiento. GCO: glucocorticoides orales.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

En los 10.18. Anexo 18 se exploró las diferencias en costes según el porcentaje de RDF en cada período.

En la Figura 57 se muestra el coste sanitario total y de omalizumab anual medio por paciente tras la reducción de dosis de omalizumab según período y grupo de reducción de dosis. Se observa en ambos una reducción mayor en el subgrupo con reducción del 50%.

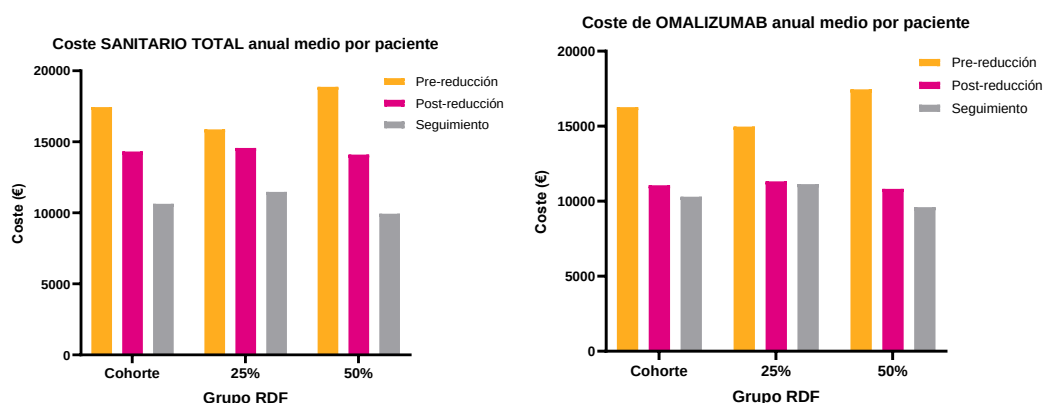


Figura 57. Coste sanitario total y de omalizumab anual medio por paciente según período y grupo de reducción de dosis final.

Ambas gráficas representan costes anuales medios por paciente. La gráfica de la izquierda representa el coste sanitario total y la derecha, coste de omalizumab.

Se diferencia entre 3 grupos (cohorte total (n=21), RDF 25% (reducción de dosis final) (n=10) y RDF 50% (n=11)). Cada uno incluye tres barras correspondientes a los periodos: pre-reducción (color naranja) (n=21), reducción (color rosa) (n=21) y seguimiento (color gris) (n=11). Se indica entre paréntesis el número de pacientes incluidos en cada grupo

En la Tabla 38, está recogido el coste previo, el del primer año y el de seguimiento, así como su ahorro respecto al coste previo, de todos los pacientes incluidos en el Hospital del Mar y Vall D' Hebron.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

Tabla 38. Coste omalizumab anual en cada paciente del análisis.

Paciente	Coste previo (€)	Coste 1er año (€)	Ahorro 1er año (€)	Coste seguimiento (€)	Ahorro anual posterior (€)
2	15.360	11.520	3.840	11.520	3.840
6	7.680	5.760	1.920	5.760	1.920
8	19.200	15.360	3.840	15.360	3.840
10	19.200	15.360	3.840	15.360	3.840
12*	7.680	5.760	1.920	5.760	NA
14	15.360	11.520	3.840	11.520	3.840
16	30.720	23.040	7.680	23.040	7.680
18	15.360	11.520	3.840	11.520	3.840
23	11.520	7.680	3.840	7.680	3.840
24	7.680	5.760	1.920	5.760	1.920
1	23.040	13.440	9.600	11.520	11.520
3	19.200	13.440	5.760	11.520	7.680
5	15.360	9.600	5.760	7.680	7.680
7	15.360	9.600	5.760	7.680	7.680
9	30.720	19.200	11.520	15.360	15.360
11	7.680	4.800	2.880	3.840	3.840
13	11.520	6.720	4.800	5.760	5.760
15	30.720	19.200	11.520	15.360	15.360
17	15.360	9.600	5.760	7.680	7.680
22*	11.520	6.720	4.800	5.760	NA
25	11.520	6.720	4.800	5.760	5.760
TOTAL	341.760	232.320	109.440	211.200	122.880

El ahorro está calculado como la diferencia entre el coste previo (dosis no reducida) y el coste posterior (1^{er} año) o seguimiento (dosis reducida).

Colores de las celdas: verde, grupo RDF 25%; azul, grupo RDF 50%; naranja, coste pre-reducción; rosa, coste post-reducción (1^{er} año); gris, coste en el seguimiento; morado, pacientes que aún no han alcanzado el final de la fase de seguimiento; y blanco, total de los costes. El ahorro en cada período se indica con un tono más oscuro. *: Pacientes excluidas tras completar las primeras 52 semanas de estudio. NA: no aplica.

5. RESULTADOS | 5.2. Análisis coste-efectividad

5.2.3. Efectividad clínica

Los valores de la espirometría presentaron una distribución normal. En la Tabla 39 se describen las variables clínicas (ACT y número de exacerbaciones) y funcionales (FEV₁ y FE_{NO}) de la cohorte incluida en el análisis.

Tabla 39. Descripción de las variables clínicas antes y después de la reducción.

Variables de efectividad	Pre- reducción (N=21)	Post- reducción (N=21)	Seguimiento (N=11)
Puntuación ACT	24 (±1)	23 (±1)	24 (±1)
Número de pacientes con Puntuación ACT ≥ 20 puntos	21 (100%)	21 (100%)	11 (100%)
Número de exacerbaciones en 12 meses	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)
Número de pacientes sin exacerbaciones	21 (100%)	21 (100%)	11 (100%)
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	84 (±9)	85 (±10)	90 (±15)
FEV ₁ pre-salbutamol (L.)	2,6 (±0,8)	2,7 (±0,9)	2,5 (±1,0)
FE _{NO} (ppb)	34 (±20)	29 (±13)	25 (±8)
Uso de salbutamol (envases/año)	0,2 (±0,4)	0,1 (±0,2)	0 (±0)
Uso de GCO (envases/año)	0,1 (±0,2)	0 (±0)	0 (±0)

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE.

Color naranja: pre-reducción, color rosa: post-reducción (1^{er} año) y color gris: seguimiento.

ACT: Asthma control test; FEV₁: volumen espiratorio forzado; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico; GCO: glucocorticoides orales.

Los resultados estratificados según el porcentaje de RDF de omalizumab se presentan en el 10.19. Anexo 19. De acuerdo con lo mostrado previamente en la Tabla A 8, no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos en las variables clínicas basales.

5.2.4. Comparación de coste-efectividad

5.2.4.1. Período Pre- Post reducción (Previo – 1^{er} año)

5.2.4.1.1. Costes

En la Tabla 40 se muestran las **diferencias de costes medios por paciente** entre el año previo (basal) y el año posterior (1^{er} año) a la intervención. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el coste sanitario total, en el gasto de medicación (omalizumab), consultas con el especialista, visitas a enfermería y pruebas analíticas y funcionales.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

Tabla 40. Diferencia de costes pre y post reducción (basal- 1^{er} año).

Tipo de coste (€)	Δ Pre -Post reducción (n=21)	IC 95%	p-valor
Coste sanitaria total	3.123 ($\pm$ 3.024)	945—3.790	0,0001
Costes directos			
Medicación omalizumab	5.211 ($\pm$ 2.792)	3.840—5.760	<0,0001
Consultas atención primaria	0 ($\pm$ 0)	NA	NA
Consultas especialista	-1.435 ($\pm$ 229)	-1.610-- -1.380	<0,0001
Hospitalizaciones	0 ($\pm$ 0)	NA	NA
Visitas a urgencias	0 ($\pm$ 0)	NA	NA [†]
Visita enfermería	-266 ($\pm$ 369)	-520-- -65	0,003
Analíticas	-216 ($\pm$ 32)	-240-- -210	<0,0001
Espirometrías	-181 ($\pm$ 94)	-250-- -100	<0,0001
Envases de salbutamol	0,5 ($\pm$ 1)	0-0	0,125
Envases de GCO	0,2 ($\pm$ 1)	0-0	0,250

La diferencia (Δ) se calculó como *Coste PRE-reducción–Coste POST-reducción (1^{er} año)*; por tanto, $\Delta > 0$: ahorro y $\Delta < 0$: mayor coste. Los resultados se expresan como media $\pm$ DE en euros (€).

El valor de *p* corresponde a la comparación pre-post mediante t de Student para muestras apareadas o test de Wilcoxon, según procediera. Se expresan los intervalos de confianza al 95%.

GCO: glucocorticoides orales; NA: no aplica, en los casos en que el coste fue 0 € en ambos períodos.

En la Tabla 41 se presentan las diferencias de costes medios por paciente entre el año previo y el año posterior a la intervención, comparadas entre los grupos de RDF 25% y RDF 50%. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el coste sanitario total y en el gasto de medicación (omalizumab).

5. RESULTADOS | 5.2. Análisis coste-efectividad

Tabla 41. Diferencia de costes pre y post intervención según grupo de RDF.

Tipo de coste €	Δ Pre-Post reducción (n=21)		Δ RDF 50%- 25% (IC 95%)	p-valor
	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)		
Coste sanitaria total	1.310 (±1.830)	4.771 (±2.999)	2.866 (1.560-6.550)	0,001
Costes directos:				
Medicación omalizumab	3.648 (±1.681)	6.633 (±2.895)	1.920 (960-25.760)	0,002
Consultas atención primaria	0 (±0)	0 (±0)	NA	NA
Consultas especialista	-1.518 (±247)	-1.359 (±191)	0 (0-460)	0,148
Hospitalizaciones	0 (±0)	0 (±0)	NA	NA
Visitas a urgencias	0 (±0)	0 (±0)	NA	NA
Visita enfermería	-416 (±329)	-130 (±363)	390 (-65-650)	0,093
Analíticas	-210 (±35)	-220 (±31)	-11 (-41-19)	0,454
Espirometrías	-195 (±93)	-168 (±98)	50 (-50-100)	0,429
Envases de salbutamol	0,8 (±1)	0 (±0)	0 (0-0)	0,587
Envases de GCO	0,3 (±0,6)	0,1 (±0,5)	0 (0-0)	0,587

La diferencia (Δ) se calculó de dos formas:

Dentro de cada grupo: Δ = Coste PRE-reducción – Coste POST-reducción; Δ>0 indica ahorro y Δ<0 mayor coste. Los resultados se expresan como media ± DE en euros (€).

Entre grupos: Δ = Coste RDF 50% – Coste RDF 25%; Δ>0 indica mayor ahorro en RDF 50% y Δ<0 mayor ahorro en RDF 25%. Los resultados se expresan como media (IC 95%) en euros (€).

El valor de *p* corresponde a la comparación de las diferencias de coste entre los grupos RDF 25% y RDF 50% (t de Student para muestras independientes o test de Mann–Whitney, según procediera).

Color verde: RDF 25% y color azul: RDF 50%.

GCO: glucocorticoides orales; NA: no aplica, en los casos en que el coste fue 0 € en ambos períodos; RDF: reducción de dosis final.

En el 10.20. Anexo 20 se recogen las diferencias de costes medios por paciente entre el año previo y el año posterior a la intervención analizadas dentro de cada grupo de RDF (25% y 50%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas comunes en: coste sanitario total, gasto de medicación (omalizumab), consultas al especialista, analíticas y pruebas funcionales. En el grupo RDF 25% también se detectaron diferencias en visitas a enfermería.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

5.2.4.1.2. Efectividad clínica

En cuanto a las **variables de efectividad**, la Tabla 42 muestra los resultados antes y después de la intervención.

Tabla 42. Comparación de la efectividad después de la reducción de dosis.

Variable de efectividad	Δ Pre -Post reducción (n=21)	IC (95%)	p-valor
Puntuación ACT	0 (± 2)	0-1	0,672
Número de pacientes con Puntuación ACT > 20 puntos	NA	NA	NA
Número de exacerbaciones en 12 meses	NA	NA	NA
Número de pacientes sin exacerbaciones	NA	NA	NA
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	-1 (± 8)	-5-2	0,394
FEV ₁ pre-salbutamol (L.)	-0,1 ($\pm 0,2$)	-0,1-0,01	0,112
FE _{NO} (ppb)	7 (± 19)	-6-11	0,298
Uso de salbutamol (envases/año)	NA	NA	NA
Uso de GCO (envases/año)	NA	NA	NA

La diferencia (Δ) se calculó como *variable PRE-reducción-variable POST-reducción (1^{er} año)*; por tanto, $\Delta > 0$: mejora y $\Delta < 0$: empeoramiento (excepto resultados de FE_{NO} que es al revés). Los resultados se expresan como media $\pm$ DE.

El valor de *p* corresponde a la comparación pre-post mediante t de Student para muestras apareadas o test de Wilcoxon, según procediera. Se expresan los intervalos de confianza al 95%.

ACT: Asthma control test; FEV₁: volumen espiratorio forzado; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico; GCO: glucocorticoides orales.

No se observaron diferencias en las variables clínicas entre los grupos.

5.2.4.1.3. Análisis de minimización de costes

Dado que no se observaron diferencias clínicamente significativas en términos de efectividad clínica (puntuación ACT) ni funcional (FEV₁%) entre ambos períodos, se consideró adecuado realizar un análisis de minimización de costes, asumiendo una efectividad equivalente entre estrategias.

En este escenario, la reducción de dosis se asoció a un menor coste sanitario total, con un ahorro medio de 3.123 € por paciente/año (IC 95%: 945–3.790), sin diferencias clínicamente significantes en efectividad. En la Figura 58 se representan, mediante gráficas, el ahorro medio anual por paciente en el coste sanitario total y en el coste de omalizumab, observado tras el primer año del estudio.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

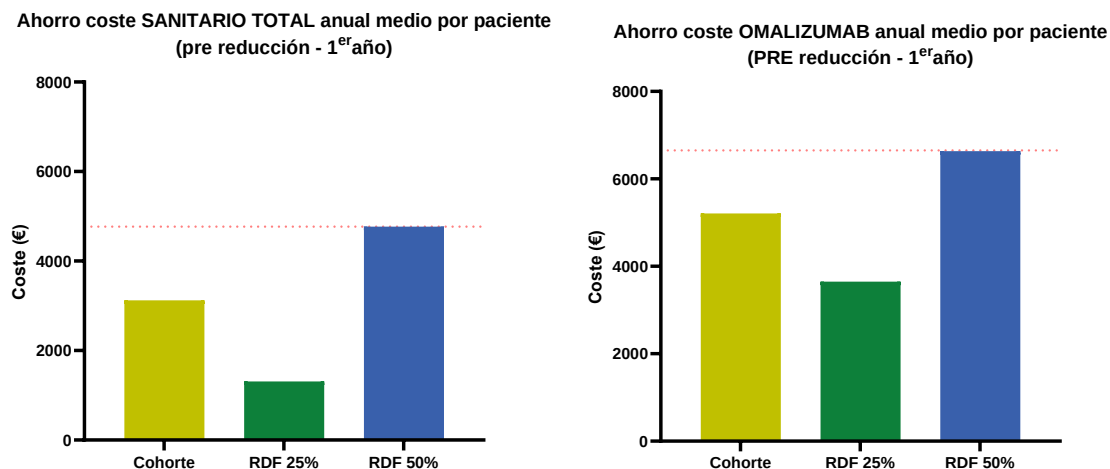


Figura 58. Ahorro del coste sanitario total y de omalizumab anual medio por paciente según período y grupo de reducción de dosis final (pre-post reducción)

En la gráfica de la izquierda se representa el coste sanitario total y en la gráfica de la derecha el coste de omalizumab.

Los colores corresponden a los grupos de pacientes: verde-amarillo, el total de la cohorte (n = 21); verde, el grupo con RDF 25% (n = 10); y azul, el grupo con RDF 50% (n = 11).

En la Figura 59 se representa el coste anual total de omalizumab en la cohorte, comparando el año previo a la reducción de dosis y el primer año (reducción de la dosis).

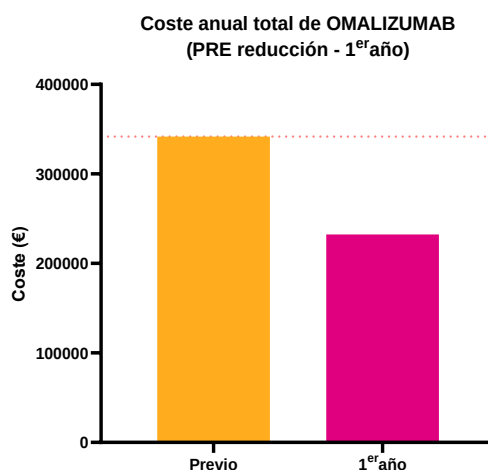


Figura 59. Coste anual total de omalizumab en el año previo y primer año del estudio.

Gráfico de columnas que muestra el coste anual total de omalizumab en el año previo y en el primer año del estudio. Los colores corresponden a los períodos del estudio: naranja (n = 21) y rosa (n=21).

5. RESULTADOS | 5.2. Análisis coste-efectividad

5.2.4.2. Período Pre reducción- Seguimiento (Previo – Seguimiento)

5.2.4.2.1. Costes

En la Tabla 43 se muestran las **diferencias de costes medios por paciente** entre el año previo (basal) y el año de seguimiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el coste sanitario total, en el gasto de medicación (omalizumab) y pruebas analíticas.

Tabla 43. Diferencia de costes pre y seguimiento (basal- seguimiento).

Tipo de coste (€)	Δ Pre -Post reducción (n=11)	IC 95%	p-valor
Coste sanitaria total	7.522 (± 4.610)	4.425-10.619	0,0003
Costes directos			
Medicación omalizumab	6.458 (± 4.052)	3.736-9.181	0,0004
Consultas atención primaria	0 (± 0)	NA	NA
Consultas especialista	-63 (± 254)	-233-108	0,432
Hospitalizaciones	0 (± 0)	NA	NA
Visitas a urgencias	0 (± 0)	NA	NA [†]
Visita enfermería	431 (± 573)	-130-1.300	0,078
Analíticas	-38 (± 14)	-60-- -30	0,001
Espirometrías	23 (± 34)	0-50	0,125
Envases de salbutamol	0,6 ($\pm 1,1$)	0-0	0,250
Envases de GCO	0,2 ($\pm 0,5$)	0-0	0,250

La diferencia (Δ) se calculó como *Coste PRE-reducción–Coste seguimiento*; por tanto, $\Delta > 0$: ahorro y $\Delta < 0$: mayor coste. Los resultados se expresan como media $\pm$ DE en euros (€).

El valor de *p* corresponde a la comparación pre-post mediante t de Student para muestras apareadas o test de Wilcoxon, según procediera. Se expresan los intervalos de confianza al 95%.

GCO: glucocorticoides orales; NA: no aplica, en los casos en que el coste fue 0 € en ambos períodos.

En la Tabla 44 se presentan las diferencias de costes medios por paciente entre el año previo y el período de seguimiento, comparadas entre los grupos de RDF 25% y RDF 50%. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el coste sanitario total y en el gasto de medicación (omalizumab).

5. RESULTADOS | 5.2. Análisis coste-efectividad

Tabla 44. Diferencia de costes pre intervención y seguimiento según grupo de RDF.

Tipo de coste €	Δ Pre reducción-Seguimiento (n=11)		Δ RDF 50%- 25% (IC 95%)	p-valor
	RDF 25% (N=5)	RDF 50% (N=6)		
Coste sanitario total	4.116 (±669)	10.360 (±4.570)	6.244 (1.538-10.949)	0,015
Costes directos:				
Medicación omalizumab	3.456 (±859)	8.960 (±3.966)	3.840 (0-11.520)	0,013
Consultas atención primaria	0 (±0)	0 (±0)	NA	NA
Consultas especialista	-184 (±252)	38 (±226)	115 (-230-690)	0,152
Hospitalizaciones	0 (±0)	0 (±0)	NA	NA
Visitas a urgencias	0 (±0)	0 (±0)	NA	NA
Visita enfermería	169 (±413)	650 (±628)	481 (-262-1.224)	0,177
Analíticas	-36 (±13)	-40 (±15)	0 (-30-30)	1,000
Espirometrías	20 (±45)	25 (±27)	25 (-50-50)	0,546
Envases de salbutamol	1 (±1)	1 (±1)	0 (0-0)	0,695
Envases de GCO	0,2 (±0,6)	0,1 (±0,4)	0 (0-0)	0,596

La diferencia (Δ) se calculó de dos formas:

Dentro de cada grupo: Δ = Coste PRE-reducción – Coste año seguimiento; Δ>0 indica ahorro y Δ<0 mayor coste. Los resultados se expresan como media ± DE en euros (€).

Entre grupos: Δ = Coste RDF 50% – Coste RDF 25%; Δ>0 indica mayor ahorro en RDF 50% y Δ<0 mayor ahorro en RDF 25%. Los resultados se expresan como media (IC 95%) en euros (€).

El valor de *p* corresponde a la comparación de las diferencias de coste entre los grupos RDF 25% y RDF 50% (t de Student para muestras independientes o test de Mann–Whitney, según procediera).

Color verde: RDF 25% y color azul: RDF 50%.

GCO: glucocorticoides orales; NA: no aplica, en los casos en que el coste fue 0 € en ambos períodos; RDF: reducción de dosis final.

En el 10.21. Anexo 21 se recogen las diferencias de costes medios por paciente entre el año previo y período de seguimiento analizadas dentro de cada grupo de RDF (25% y 50%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas comunes en; coste sanitario total y gasto de medicación (omalizumab). En el grupo RDF 50% también se detectaron diferencias en el coste de pruebas analíticas.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

5.2.4.2.2. Efectividad clínica

En cuanto a las **variables de efectividad**, la Tabla 45 muestra los resultados antes y al final del estudio.

Tabla 45. Comparación de la efectividad tras finalizar el estudio.

Variable de efectividad	Δ Pre - Seguimiento (n=11)	IC (95%)	p-valor
Puntuación ACT	0 ($\pm 0,9$)	-1-1	0,531
Número de pacientes con Puntuación ACT > 20 puntos	NA	NA	NA
Número de exacerbaciones en 12 meses	NA	NA	NA
Número de pacientes sin exacerbaciones	NA	NA	NA
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	-5 (± 13)	-14-3	0,207
FEV ₁ pre-salbutamol (L.)	0 ($\pm 0,3$)	-0,2-0,1	0,737
FE _{NO} (ppb)	6 (± 21)	-12-27	0,688
Uso de salbutamol (envases/año)	NA	NA	NA
Uso de GCO (envases/año)	NA	NA	NA

La diferencia (Δ) se calculó como *variable PRE-reducción-variable seguimiento*; por tanto, $\Delta > 0$: mejora y $\Delta < 0$: empeoramiento (excepto resultados de FE_{NO} que es al revés). Los resultados se expresan como media $\pm$ DE.

El valor de *p* corresponde a la comparación pre-post mediante t de Student para muestras apareadas o test de Wilcoxon, según procediera. Se expresan los intervalos de confianza al 95%.

ACT: Asthma control test; FEV₁: volumen espiratorio forzado; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico; GCO: glucocorticoides orales.

No se observaron diferencias en las variables clínicas entre los grupos

5.2.4.2.3. Análisis de minimización de costes

Dado que tampoco se observaron diferencias clínicamente significativas en términos de efectividad clínica (puntuación ACT) ni funcional (FEV₁%) entre ambos períodos, se realizó también un análisis de minimización de costes, asumiendo una efectividad equivalente entre estrategias.

En este escenario, la reducción de dosis se asoció a un menor coste sanitario total, con un ahorro medio de 7.522 € por paciente/año (IC 95%:4.425-10.619), sin diferencias clínicamente significantes en efectividad. En la Figura 60 se representan, mediante gráficas, el ahorro medio anual por paciente en el coste sanitario total y en el coste de

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

omalizumab, calculado únicamente con los pacientes que, a día del análisis, habían completado el estudio (44% de la cohorte).

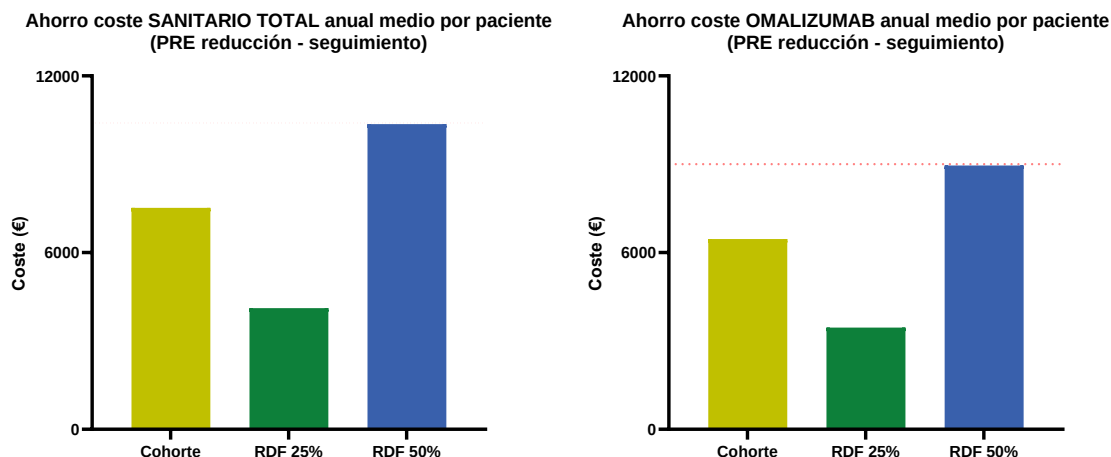


Figura 60. Ahorro del coste sanitario total y de omalizumab anual medio por paciente según período y grupo de reducción de dosis final (pre reducción – seguimiento).

En la gráfica de la izquierda se representa el coste sanitario total y en la gráfica de la derecha el coste de omalizumab.

Los colores corresponden a los grupos de pacientes: verde-amarillo, el total de la cohorte (n = 11); verde, el grupo con RDF 25% (n = 5); y azul, el grupo con RDF 50% (n = 6).

En la Figura 61 se representa el coste anual total de omalizumab en la cohorte, comparando el año previo a la reducción de dosis y el último año del estudio (final).

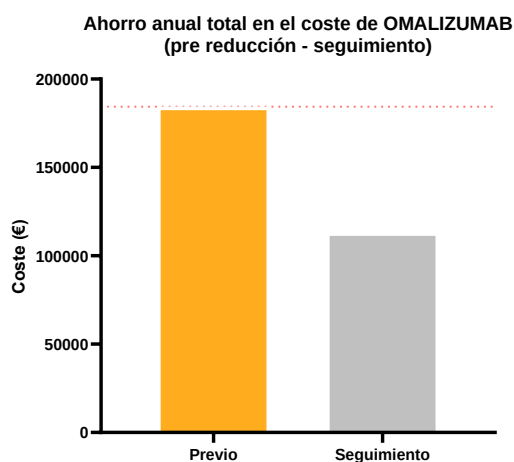


Figura 61. Coste anual total de omalizumab en el año previo y final del estudio.

Gráfico de columnas que muestra el coste anual total de omalizumab en el año previo y al final del estudio. Los colores corresponden a los períodos del estudio: naranja (n = 11) y rosa (n=11).

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

5.2.5. Análisis de sensibilidad

Se presentan los resultados del análisis de sensibilidad univariante, en el que se modificaron individualmente los valores de las variables clave ($\pm 20\%$) (coste unitario de medicación, visitas médicas especialista y enfermería, número de analíticas y espirometrías) para evaluar la robustez del modelo. Para este análisis se consideró únicamente el **período de seguimiento**, ya que refleja de forma más realista la estrategia de reducción de dosis y permite ajustar mejor los parámetros.

Las variaciones introducidas en los parámetros económicos no modificaron el sentido del resultado, manteniéndose siempre un menor coste total durante el período de seguimiento. En la Tabla 46 se muestra el impacto relativo de cada variable en el coste medio por paciente.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

Tabla 46. Análisis de sensibilidad en costes por paciente del período de seguimiento de omalizumab.

Variable modificada	Valor base (€)	Rango evaluado (€)*	Coste paciente base	Coste (-20%) (€)	Coste (+20%) (€)	Δ (-20%) (€)†	Δ (+20%) (€)†
Precio por jeringa de omalizumab 150 mg (N=30)	320	256–384	9.600	7.680	11.520	-1.920	1.920
Coste unitario visita médicas especialista (N=3)	230	184–276	690	552	828	-138	138
Coste unitario administración enfermería (N=3)	65	52–78	195	156	234	-39	39
Precio por jeringa de omalizumab 75 mg (N=1)	160	128–192	160	128	192	-32	32
Coste unitario analíticas (N=3)	30	24–36	90	72	108	-18	18
Coste unitario espirometría (N=1)	50	40–60	50	40	60	-18	18

N: número de recurso medio usado en el año de seguimiento; Δ : diferencia.

Las ligeras diferencias entre el coste medio total por paciente del análisis base (10.633 €) y el utilizado en la sensibilidad (11.425 €) se deben a redondeos intermedios en los cálculos. No modifican la interpretación del resultado

**: solo se valoró el impacto de los cambios en los costes; los resultados habrían sido similares si se hubiera aplicado la misma variación del $\pm 20\%$ a las cantidades.*

†: la diferencia indica el cambio absoluto en el coste total paciente respecto al coste en el escenario base.

5. RESULTADOS| 5.2. Análisis coste-efectividad

En la Figura 62 se muestra la evolución del coste sanitario total de los 11 pacientes que completaron el estudio a lo largo de las tres fases. Asimismo, se incluye un análisis de sensibilidad que contempla la inminente entrada de biosimilares, con una reducción estimada del 20% en el precio de omalizumab (7.808 €/paciente-año), lo que situaría el coste global en 8.833 €.

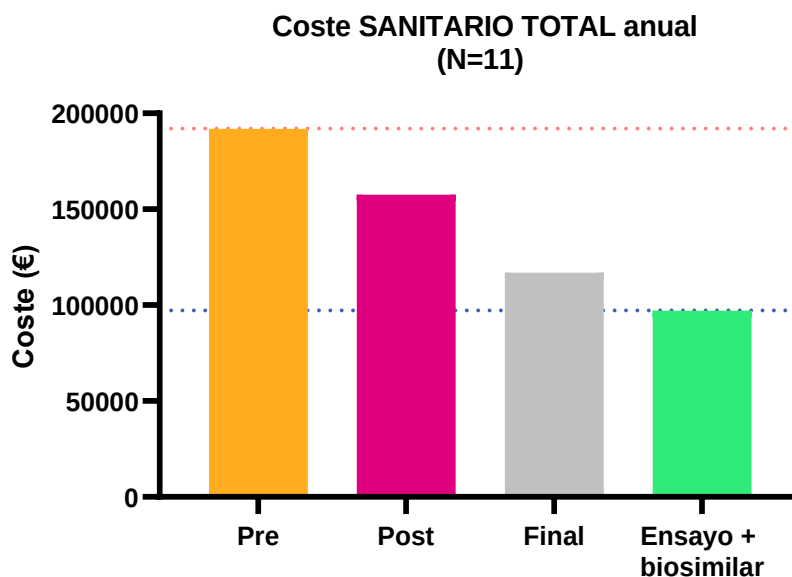


Figura 62. Análisis de sensibilidad: evolución del coste sanitario total en los 11 pacientes que completaron el estudio y análisis de sensibilidad frente a la entrada inminente de biosimilares.

Se representa la evolución del coste sanitario total en los 11 pacientes que completaron el estudio, junto con la simulación del impacto económico de la inminente entrada de biosimilares.

Cada columna corresponde a una fase: naranja = pre-reducción (fase previa), rosa = post-reducción (primer año), gris = fase final (seguimiento), verde = escenario simulado con biosimilar (reducción estimada del 20% en el precio de omalizumab).

Como se observa tanto en la Tabla 46 como en la Figura 62, la conclusión económica se mantiene robusta frente a variaciones en los parámetros evaluados, incluyendo costes de omalizumab, visitas médicas y enfermería, entre otros.

5. RESULTADOS | 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Se realizaron un total de 65 ensayos experimentales distribuidos entre los tres enfoques evaluados: ELISA indirecto, ELISA tipo sándwich y ELISA comercial (resumen en 10.22. Anexo 22). En cada ensayo se incluyeron controles por duplicado para estimar la precisión intraensayo, curvas de calibración con concentraciones estándar variables para determinar el rango de cuantificación, y muestras blanco para evaluar la sensibilidad. Asimismo, se exploró la linealidad del sistema mediante diluciones seriadas.

5.3.1. ELISA indirecto

Se desarrollaron dos ensayos ELISA indirectos para la cuantificación de benralizumab mediante IL-5R α , y mepolizumab mediante IL-5 inmovilizada. Se realizaron un total de 52 experimentos, donde se ajustaron diversos parámetros experimentales: la concentración del antígeno de captura (Ac), el anticuerpo secundario (Ac2), la dilución de los estándares, los tampones (ej: bicarbonato-carbonato (BCC)) y las condiciones de incubación.

No se logró una validación del método, pero se identificaron condiciones experimentales capaces de discriminar diferentes concentraciones de benralizumab y se detectaron factores críticos que limitan la reproducibilidad, especialmente el suero como matriz.

A continuación, se presentan los resultados de las modificaciones realizadas en el desarrollo del ELISA. La exposición no sigue el orden cronológico de los experimentos, sino la secuencia metodológica del propio ensayo. Dado que varios factores pueden combinarse en su efecto, los resultados se organizan en función del parámetro que ejerció una influencia más determinante.

5.3.1.1. Placa Maxisorp®

IL-5R α - benralizumab:

Con el uso de placas Costar®, un rango de antígeno (IL-5R α) de 2 a 8 $\mu\text{g/mL}$, tampón BCC 0,1 M se determinó que con 2 $\mu\text{g/mL}$ de IL-5R α se alcanzaba una señal adecuada. En estas mismas condiciones se determinó que la concentración mínima detectable del estándar de benralizumab debía situarse por encima de 2,5 $\mu\text{g/mL}$.

El uso de placas Maxisorp® con IL-5R α a 2 $\mu\text{g/mL}$ en tampón BCC 0,2 M, bloqueo con PSA/BSA 1%, estándares de benralizumab en suero diluidos 1/100 y el uso del Ac2

5. RESULTADOS | 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

HRP-a-Fc-IgG1, dio lugar a reproducibilidad de los resultados con señales de absorbancia baja (ver subapartado 5.3.1.7. *Anticuerpo secundario*).

Valoración subjetiva:

Aunque el uso de placas Costa® *half area* permitió una adecuada inmovilización de IL-5 R α a 2 μ g/mL se observaron problemas de reproducibilidad.

Sin embargo, la sustitución por las placas Maxisorp® y en paralelo con el cambio de Ac2, se vio una discriminación de señal entre las concentraciones. En los experimentos finales, se trabajó en la optimización de estas condiciones.

5.3.1.2. Determinación de la concentración de IL-5R α o IL-5

Uno de los primeros pasos para el desarrollo del ELISA fue determinar la concentración óptima de la proteína recombinante (antígeno) que se debía de fijar en la placa para capturar el mAb. En el caso de benralizumab, se utilizó IL-5R α humana recombinante, y para mepolizumab, IL-5 recombinante. El objetivo fue identificar la concentración de antígeno que permitiera una señal suficientemente intensa, sin saturación, y que discriminara diferentes concentraciones del fármaco en estudio.

IL-5R α - benralizumab:

A concentraciones bajas de IL-5R α (0,01–0,1 μ g/mL), se vio una señal tanto baja como alta de absorbancia. A concentraciones más altas de IL-5R α (>2 μ g/mL) se observó pérdida de linealidad y saturación de la señal incluso a concentraciones bajas de benralizumab. Finalmente, se seleccionó una concentración de 2 μ g/mL de IL-5R α como condición óptima, ya que ofrecía mejor discriminación entre las distintas concentraciones del benralizumab.

IL-5 – mepolizumab:

Se observaron problemas de saturación con las concentraciones más altas de IL-5 (4 μ g/mL), mientras que concentraciones más bajas, se vieron señales escasas o no proporcionales. La concentración de 2 μ g/mL de IL-5 mostró una señal más progresiva y diferenciada según las concentraciones del mepolizumab, por lo que fue seleccionada para los experimentos posteriores.

Valoración subjetiva:

Se fijó una concentración de 2 μ g/mL para ambas proteínas recombinantes (IL-5 e IL-5R α) para el desarrollo del ELISA indirecto de mepolizumab y benralizumab.

5. RESULTADOS | 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

5.3.1.3. Tampón de adsorción

IL-5R α - benralizumab:

Se realizaron experimentos comparando 3 tampones de adsorción diferentes: BCC 0,2 M, citrato 10 mM y tampón comercial (ELISA Coating Buffer). Las concentraciones de IL-5R α evaluadas oscilaron entre 0,2 a 2 μ g/mL, empleando estándares de benralizumab en suero.

Con BCC 0,2 M:

- A 0,2 μ g/mL de IL-5R α no se observaron diferencias significativas en la absorbancia.
- A 1 μ g/mL, con concentraciones de benralizumab entre 0,25 y 2 μ g/mL se observó una meseta progresiva en la curva de calibrado, compatible con una saturación casi completa de los sitios funcionales accesibles de IL-5R α .
- A 2 μ g/mL, se detectó un incremento progresivo de la señal, aunque de escasa magnitud.

Al comparar BCC 0,2 M y citrato 10 mM con IL-5R α a 2 μ g/mL, se observó saturación en ambos tampones, incluso en los pocillos control sin proteína inmovilizada.

La misma comparación se repitió utilizando BCC 0,2 M frente al tampón de captura ELISA (ELISA Coating Buffer comercial), obteniéndose nuevamente saturación.

IL-5 – mepolizumab:

Con el fin de aumentar la sensibilidad y evitar la saturación, se empleó IL-5 a 2 μ g/mL en tampón comercial (ELISA Coating Tampón) utilizando estándares en suero. No obstante, se siguió observando saturación de la señal.

Valoración subjetiva:

Los resultados confirman que las condiciones de recubrimiento afectan de forma crítica la saturación del sistema. A pesar de observarse saturación en algunos ensayos, el tampón BCC 0,2 M permitió obtener un incremento más progresivo de la señal al aumentar la concentración de benralizumab. Por este motivo, se seleccionó BCC 0,2 M como tampón de captura definitivo para el desarrollo posterior del método.

5.3.1.4. Tampón de bloqueo

IL-5R α – benralizumab e IL-5 – mepolizumab:

Se compararon diferentes soluciones de bloqueo: ELISA Ultrablock[®], Synblock[®] y PBS-BSA 1%, empleando placas recubiertas con IL-5R α o IL-5 a 2 μ g/mL y estándares del fármaco en suero. En todos los casos se observó saturación de la señal.

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Valoración subjetiva:

Aunque el paso del bloqueo es clave para reducir las uniones inespecíficas, en estos ensayos no se apreciaron diferencias relevantes en la señal entre los distintos tampones. Es posible que las interferencias del suero o uniones inespecíficas no controladas enmascararan el efecto del bloqueo.

5.3.1.5. Recta de calibrado

IL-5R α - benralizumab:

No se observó un incremento proporcional de la señal al usar un rango de concentraciones de benralizumab de 0,001 y 2,5 $\mu\text{g/mL}$. A concentraciones de 0,2 $\mu\text{g/mL}$ y 1 $\mu\text{g/mL}$ de antígeno (IL-5R α) inmovilizado en placa y concentraciones de bajas de benralizumab (0,01 y 0,05 $\mu\text{g/mL}$), no se distinguieron diferencias en las señales. Con las mismas condiciones de rango de benralizumab y Ac2, la concentración de IL-5R α a 2 $\mu\text{g/mL}$, la señal saturó en 3 experimentos.

No obstante, utilizando placas Maxisorp®, el Ac2 HRP-anti-Fc-IgG1 y un rango de concentraciones de benralizumab entre 62,5 y 4000 ng/mL, se consiguió una respuesta lineal y capacidad de discriminación entre señales, aunque con valores de absorbancia relativamente bajos (ver subapartado 3.1.7. *Anticuerpo secundario*).

IL-5 – mepolizumab:

Los resultados no fueron reproducibles con concentraciones de mepolizumab de 0,1-1000 $\mu\text{g/mL}$ y con el uso de HRP-Fc-a-IgG como Ac2.

Al modificar el tampón de captura (BCC 0,1 M o BUF030A), la señal saturó. La dilución de la muestra a 1/10.000 proporcionó la señal óptima, pero se fijó una dilución 1/1000, donde también se vio una señal aceptable.

Sin embargo, no se consiguió lograr una reproducibilidad de las condiciones.

Valoración subjetiva:

Para asegurar sensibilidad y linealidad en la detección, se fijó una dilución de suero de 1:1000 para mepolizumab, y una concentración de 2 $\mu\text{g/mL}$ de IL-5R α para benralizumab.

5. RESULTADOS | 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

5.3.1.6. Dilución de los estándares

Se evaluó la influencia del grado de dilución de los estándares sobre la señal y el fondo del ensayo.

IL-5R α - benralizumab:

Al diluir los estándares preparados en PBS-BSA 1% a una proporción 1:100 se observó una disminución en la intensidad de la señal. En cambio, la dilución de los estándares en suero produjo saturación. Se probaron diluciones más amplias de los estándares en suero (entre 1:100 y 1:100.000), utilizando PBS-BSA 1% como tampón de dilución y distintas concentraciones de benralizumab, pero los resultados obtenidos no fueron consistentes con lo esperado ni reproducibles.

IL-5 – mepolizumab:

Se aumentó la dilución de los estándares de 1/100 a 1/100.000 también, pero los resultados tampoco fueron coherentes, y a diluciones 1/10.000 y 1/100.000, no hubo diferencia entre la señal de fondo y la de las distintas concentraciones.

Valoración subjetiva:

Los resultados indican que la dilución de los estándares es un factor crítico en la relación señal/ruido del ensayo. A partir de 1/1000, se observó una reducción del fondo, aunque con una pérdida progresiva en la capacidad de discriminación entre concentraciones. En las diluciones más extremas (1/10.000 y 1/100.000), las señales fueron prácticamente indistinguibles entre concentraciones, lo que limita su utilidad en el ensayo.

En el caso concreto de benralizumab, se observaron diferencias entre concentraciones a bajas diluciones (1/100), pero estas condiciones provocaron fenómenos de saturación y elevada señal de fondo, probablemente por la matriz del suero o contaminaciones.

En conjunto, los resultados muestran la necesidad de encontrar un equilibrio entre dilución, sensibilidad y especificidad, y de asegurar la estabilidad de los reactivos durante los ensayos. Se considera necesario estandarizar un rango de dilución óptimo (probablemente en torno a 1/1000) y establecer controles internos robustos para reducir la variabilidad.

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

5.3.1.7. Anticuerpo secundario (Ac2)

IL-5Rα - benralizumab:

Se evaluaron diferentes diluciones de Ac2 a HRP-a-Fc-IgG1, Ac2, específico a la subclase IgG1, manteniendo una concentración estándar de IL-5Rα de 2µg/mL en tampón BCC 0,2M y una curva de calibrado de benralizumab en suero entre 4000 – 62,5 ng/mL. Se observó:

- A diluciones 1: 2000 y 1:5000, un aumento progresivo de la señal con la concentración de benralizumab; sin embargo, las absorbancias absolutas fueron bajas (por ejemplo, a 4000 ng/mL de benralizumab, la absorbancia fue de 0,194).
- A dilución 1:500, se mantuvo la progresión de la señal, obteniéndose absorbancias más elevadas (0,709 a 4000 ng/mL), mejorando así la sensibilidad del sistema.

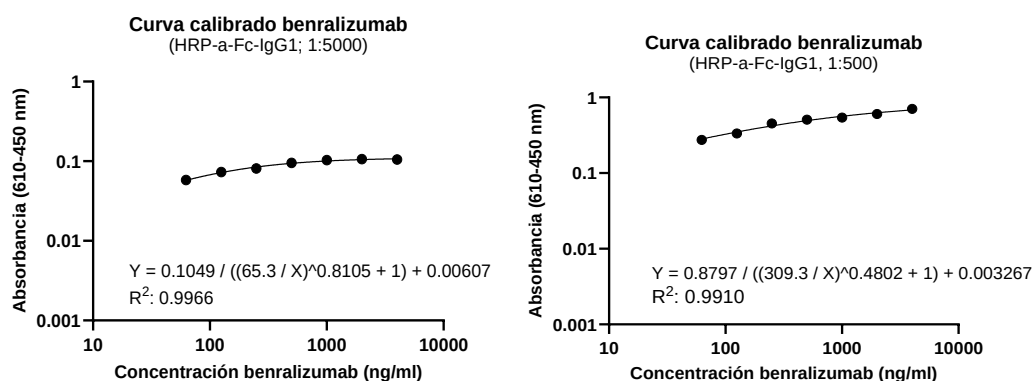


Figura 63. Curva de calibración de benralizumab con Ac2 HRP-a-Fc-IgG1 (dilución 1:5000 y 1:500).

Bajo estas condiciones, se analizaron muestras de pacientes, observándose diferencias en las absorbancias correspondientes a los distintos puntos del intervalo de dosificación, lo que permitió discriminar niveles variables de benralizumab en suero.

La comparación con el Ac2 HRP-a-Fc-IgG se refleja en la Tabla 47).

Tabla 47. Comparación de anticuerpos secundarios en ELISA indirecto de benralizumab.

Anticuerpo	Dilución	Tipo	Observaciones
HRP-a-Fc-IgG	1:4000 a 1:10000	Polivalente	Saturación
HRP-a-Fc-IgG1	1:500 a 1:5000	Subclase IgG1	Mayor reproducibilidad

5. RESULTADOS | 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

IL-5 – mepolizumab:

Se realizaron dos experimentos con HRP-a-Fc-IgG:

- En ausencia de IL-5 inmovilizada, se añadió o bien mepolizumab, o bien, solo tampón de disolución, y en ambos se observó señal. Este resultado sugiere que el anticuerpo interacciona inespecíficamente en ausencia de mepolizumab capturado.
- Por otro lado, manteniendo condiciones de tampón BCC 0,2 M, bloqueo con PBS/BSA 1% y estándares en sueros diluidos 1/100 y 1/1000, se compararon dos Ac2 diferentes (proveedores diferentes). Se observó saturación a dilución 1/100. Se sospechó una posible contaminación del reactivo.

Valoración subjetiva:

La detección de señal en ausencia de antígeno sugiere una reactividad inespecífica del Ac2 HRP-a-Fc-IgG, posiblemente debida a la afinidad por componentes del suero u otras proteínas adsorbidas. Esto compromete la especificidad del sistema, especialmente a diluciones bajas (1:100), donde también se observaron fenómenos de saturación. Por este motivo, se decidió mantener la dilución de detección lo más alta posible ($\geq 1:1000$), con el fin de minimizar el fondo y evitar interferencias.

No obstante, la introducción de un Ac2 específico frente a la subclase IgG1, HRP-a-Fc-IgG1) permitió mejorar notablemente la especificidad del ensayo, logrando discriminar adecuadamente entre distintas concentraciones de benralizumab en suero.

5.3.1.8. Tiempo de incubación

IL-5R α - benralizumab:

Se llevaron a cabo dos experimentos:

- En la fase de inmovilización de IL-5R α , utilizando concentraciones de 2, 4 y 8 $\mu\text{g/mL}$ en tampón BCC 0,1 M, se incubó durante 2 horas a 37°C. La absorbancia fue uniforme en toda la placa (0,050), y no se repitió este experimento.
- En la fase de captura y detección, se redujeron los tiempos a 1h (temperatura ambiente) y 30 minutos, respectivamente. Nuevamente, se observó saturación.

IL-5 – mepolizumab:

En un ensayo aislado, se redujo a 1 hora (temperatura ambiente) el tiempo de incubación del anticuerpo en suero (fase de captura), y a 30 minutos el paso de detección con el anticuerpo HRP-a-Fc-IgG. En ambos casos, se observó saturación de la señal.

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Valoración subjetiva:

El tiempo y la temperatura de incubación son variables críticas en la optimización del ensayo. La incubación *overnight* fue fijada como estándar tras los resultados negativos obtenidos con incubaciones más breves y a mayor temperatura. La saturación observada al reducir los tiempos de captura y detección sugiere que la matriz del suero podría estar interfiriendo en la unión específica entre los antígenos y los anticuerpos.

5.3.1.9. Valoración final del desarrollo

A pesar de las limitaciones observadas, los últimos ensayos realizados con placas Maxisorp®, IL-5R α a 2 μ g/mL y detección con Ac2 HRP-anti-Fc-IgG1 a dilución 1:500 mostraron una mejora en la progresión de la señal y permitieron detectar diferencias entre niveles de benralizumab en suero de pacientes (Figura 64). Estos resultados preliminares, aunque aún no validados formalmente, sugieren una posible utilidad del protocolo optimizado como herramienta exploratoria o semicuantitativa en entornos de investigación.

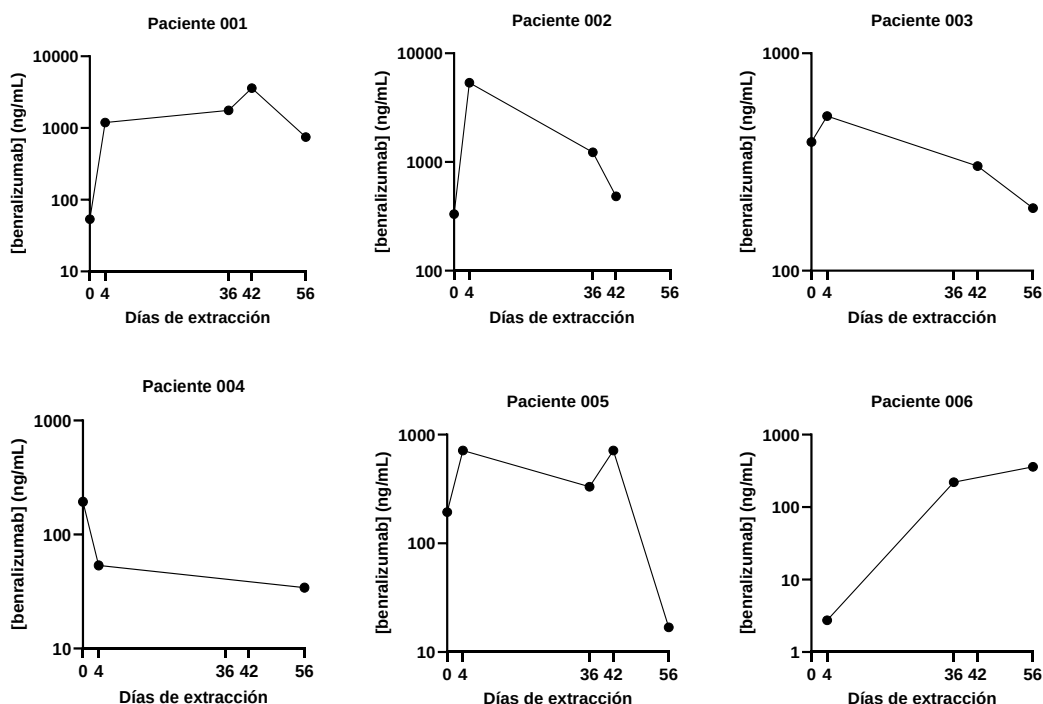


Figura 64. Gráficas concentración-tiempo pacientes en tratamiento con benralizumab (determinados por ELISA indirecto).

Nota: los puntos ausentes son debido a que su valor estaba por debajo del LLOQ.

No obstante, dado que los métodos no fueron validados formalmente conforme a las guías FDA (282), los resultados deben considerarse exploratorios.

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

5.3.2. ELISA *sandwich*

Ante los resultados no reproducibles obtenidos con el ELISA indirecto, se procedió al desarrollo de un ELISA tipo *sandwich*. Inicialmente se empleó un kit comercial de IL-5 adaptado a la detección de mepolizumab, realizando 10 experimentos en los que se evaluaron diferentes condiciones de dilución, tampones y anticuerpos. No se llevó a cabo el mismo abordaje con benralizumab debido a los resultados obtenidos con mepolizumab.

A continuación, se presentan los principales hallazgos. La exposición no sigue el orden cronológico de los experimentos, sino la secuencia metodológica del propio ensayo.

5.3.2.1. Determinación de la concentración de IL-5

Se usó una concentración fija de mepolizumab (1 µg/mL) con un rango amplio de IL-5 (desde 3,9 - 1000 pg/mL). La curva de calibración obtenida con el anticuerpo de detección (AcD) del kit (mAb 5a10-biotina) mostró una $R^2=0,999$. Sin embargo, al sustituir dicho AcD por mepolizumab (fármaco de estudio), se observó saturación de la señal en todo el rango de concentraciones.

Valoración subjetiva:

El kit proporcionó una respuesta adecuada cuando se utilizó el protocolo original. No obstante, la sustitución del AcD por mepolizumab resultó en pérdida de especificidad, probablemente debido a interferencias asociadas a la matriz del ensayo.

5.3.2.2. Tampón del AcD

Se evaluaron diferentes tampones comerciales para diluir mepolizumab (AcD) a una concentración de 20 µg/mL en suero, utilizando diluciones 1/100 y 1/1000. Los tampones analizados fueron: RD6-12, RD6-12+AC, RD5P, RD5P+AC, RD5T, RD6S y PBS-BSA 1% T-20 0,05% (PBS-BSAT). En ambas diluciones, los resultados fueron variables y no se observaron diferencias claras entre las distintas concentraciones de IL-5. En la Tabla 48, se presentan los valores obtenidos a dilución 1/1000.

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Tabla 48. ELISA *sandwich* mepolizumab: efecto de diferentes tampones del AcD.

Mepolizumab 20 µg/mL (a dilución 1/1000)									
IL-5 (µg/mL)	RD6-12	RD6-12 +AC	RD5P	RD5P +AC	PBS-BSA T	RD5T	RD5T +AC	RD6S	RD6S +AC
Blanco	0,078	0,073	0,070	0,078	0,472	0,777	0,810	0,261	0,197
0	0,197	0,144	0,131	0,156	0,261	1,846	1,334	0,875	0,576
250	0,204	0,147	0,168	0,132	0,318	1,700	1,129	0,871	0,581
500	0,219	0,205	0,213	0,178	0,209	1,783	1,090	0,841	0,685

Comparando resultados, se detectaron diferencias entre el mAb 5a10-biotina y mepolizumab en los pocillos blanco y en las condiciones sin IL-5, lo que sugirió que el problema podría estar en la fase de detección.

Valoración subjetiva:

La variabilidad de la señal observada tras el uso de distintos tampones de dilución del AcD, sugiere que la falta de reproducibilidad podría no depender del diluyente, sino de la fase de detección. Por este motivo, se decidió evaluar un anticuerpo de detección en formato fragmento (Fab')₂ para mejorar la especificidad (ver *subapartado 5.3.2.4*).

5.3.2.3. Dilución del AcD mepolizumab

Se evaluó la dilución de mepolizumab en suero, utilizando diluciones entre 1/10 y 1/10000 en PBS BSA 0,1% con Tween 20 al 0,05%. Se realizaron varios experimentos con diferentes concentraciones de mepolizumab (AcD):

- A 1 µg/mL de mepolizumab: hubo saturación de la señal en todas las diluciones.
- A 20 µg/mL de mepolizumab: con dilución de 1/10 se mantuvo la saturación; con 1/100, las absorbancias fueron similares entre concentraciones de IL-5 (aproximadamente 0,350); y con diluciones de 1/1000 y 1/10000 no se detectó señal. La Tabla 49 resume los resultados obtenidos.

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Tabla 49. ELISA sandwich: efecto de la dilución del AcD mepolizumab.

Concentración IL-5 (pg/mL)	Mepolizumab 20 µg/mL en PBS-BSA 1% T-20 0,05%			
	1/10	1 /100	1/1000	1/10000
0	2,748	0,321	0,070	0,057
3,9	2,654	0,359	0,104	0,062
7,8	2,540	0,357	0,084	0,071
15,6	2,515	0,368	0,097	0,101
31,25	2,581	0,342	0,072	0,053
62,5	2,513	0,340	0,092	0,085
125	2,545	0,346	0,084	0,133
250	2,689	0,408	0,113	0,115
Suero sin mepolizumab en PBS-BSA 1% T-20 0,05%				
500	2,879	0,438	0,174	0,068

Valoración subjetiva:

La persistencia de la señal de saturación, incluso tras múltiples diluciones y en ausencia de antígeno (IL-5) o AcD, sugiere la presencia de uniones inespecíficas durante la fase de detección, a pesar de que la curva estándar del kit fue adecuada.

5.3.2.4. Anticuerpo secundario enzimático (Ac2 enzimático)

Se realizaron dos tipos de experimentos para evaluar la especificidad del Ac2:

- En primer lugar, se compararon dos Ac2 enzimáticos HRP-a-Fc-IgG de diferentes proveedores, utilizando estándares de mepolizumab en suero. En ambos casos, se observó saturación de la señal, sin diferencias apreciables entre concentraciones.
- Con el objetivo de mejorar la especificidad, se empleó un Ac2 enzimático dirigido al fragmento (Fab')₂. En este caso, la señal fue inconsistente al detectar mepolizumab en suero, pero coherente cuando el fármaco fue diluido en tampón comercial sin matriz de suero.

Valoración subjetiva:

El cambiar de proveedor o el uso de un anticuerpo dirigido al fragmento (Fab')₂ no mejoraron la especificidad de detección en presencia de suero.

5.3.2.5. Valoración final del desarrollo

El uso de 5A10-biotina como AcD, en combinación con estreptavidina-HRP, dio lugar a curvas de calibración coherentes, con coeficientes de determinación próximos a 1 ($R^2 \approx 1$), lo que confirma la viabilidad del sistema bajo condiciones controladas.

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Sin embargo, al utilizar mepolizumab como AcD y HRP-a-Fc-IgG como Ac2, los resultados volvieron a mostrar saturación y falta de reproducibilidad, similares a los observados en el ELISA tipo indirecto. Ni los cambios en diluyentes ni la modificación del Ac2 (por Fab') permitieron obtener curvas consistentes. Las posibles causas se atribuyeron a la unión inespecífica del suero humano y/o del Ac2 HRP-a-Fc-IgG. Dado que no se obtuvo un protocolo robusto y reproducible, se decidió no aplicar este ensayo a las muestras de pacientes.

En paralelo, se identificó un kit comercial para la cuantificación de benralizumab. Dado el rendimiento subóptimo del ELISA tipo sándwich desarrollado, se optó por pausar esta línea de trabajo y evaluar el kit comercial, con el objetivo de obtener un método estandarizado y validado.

5.3.3. ELISA comercial

Al no poder reproducir los resultados con los ELISA tipo indirecto y *sandwich*, y junto con la comercialización del primer kit ELISA de benralizumab, se decidió continuar esta línea con el fin de garantizar la reproducibilidad de los ensayos. Se llevaron a cabo un total de 4 experimentos con kit comercial siguiendo el protocolo indicado en la metodología.

Con el primer experimento (ENR_059) se obtuvo una curva de calibración con una R^2 de 0,995. En el ENR_060, se confirmó por parte del laboratorio que el kit estaba defectuoso.

En ENR 061_a se repitió el experimento ENR_059 pero no se observó reproducibilidad de los resultados. Y la señal proporcionada en ENR 061_b fue mucho más alta que en el ENR 059.

Los resultados de la curva de calibración de cada experimento se muestran en la Tabla 50:

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

Tabla 50. Resultados de las curvas de calibración del kit ELISA comercial.

Concentración benralizumab estándar (ng/mL)	Media de absorbancia (610-450 nm)			
	ENR_059	ENR_060	ENR_061_a	ENR_061_b
4000	0,714	0,101	0,800	1,445
2000	0,760	0,075	0,851	1,479
1000	0,732	0,059	0,900	1,419
500	0,687	0,054	0,910	1,382
250	0,665	0,043	0,839	1,288
125	0,519	0,043	0,726	1,020
62,5	0,371	0,047	0,567	0,908
0	0,048	0,043	0,119	0,063
R ²	0,995	NA		

NA: no aplica. Se confirmó por parte del laboratorio, defecto en el kit.

A pesar de un buen ajuste, la media de absorbancia fue baja y no reproducible. En las gráficas siguientes se representan las concentraciones medidas en el ENR_059 y ENR_061_a y b.

En la Figura 65, se representan los resultados de los experimentos ENR_059 y ENR_061, ambos determinaron concentraciones en los mismos pacientes.

5.3.3.1. Valoración final del desarrollo

En el caso del ELISA comercial, a pesar de estar validado y protocolizado por el laboratorio, los resultados obtenidos en los distintos experimentos no fueron reproducibles. Esto impidió confirmar la consistencia entre ensayos. Debido a la reciente comercialización del kit y a su coste elevado, no se continuó con la implementación de este método en el presente estudio.

5. RESULTADOS| 5.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

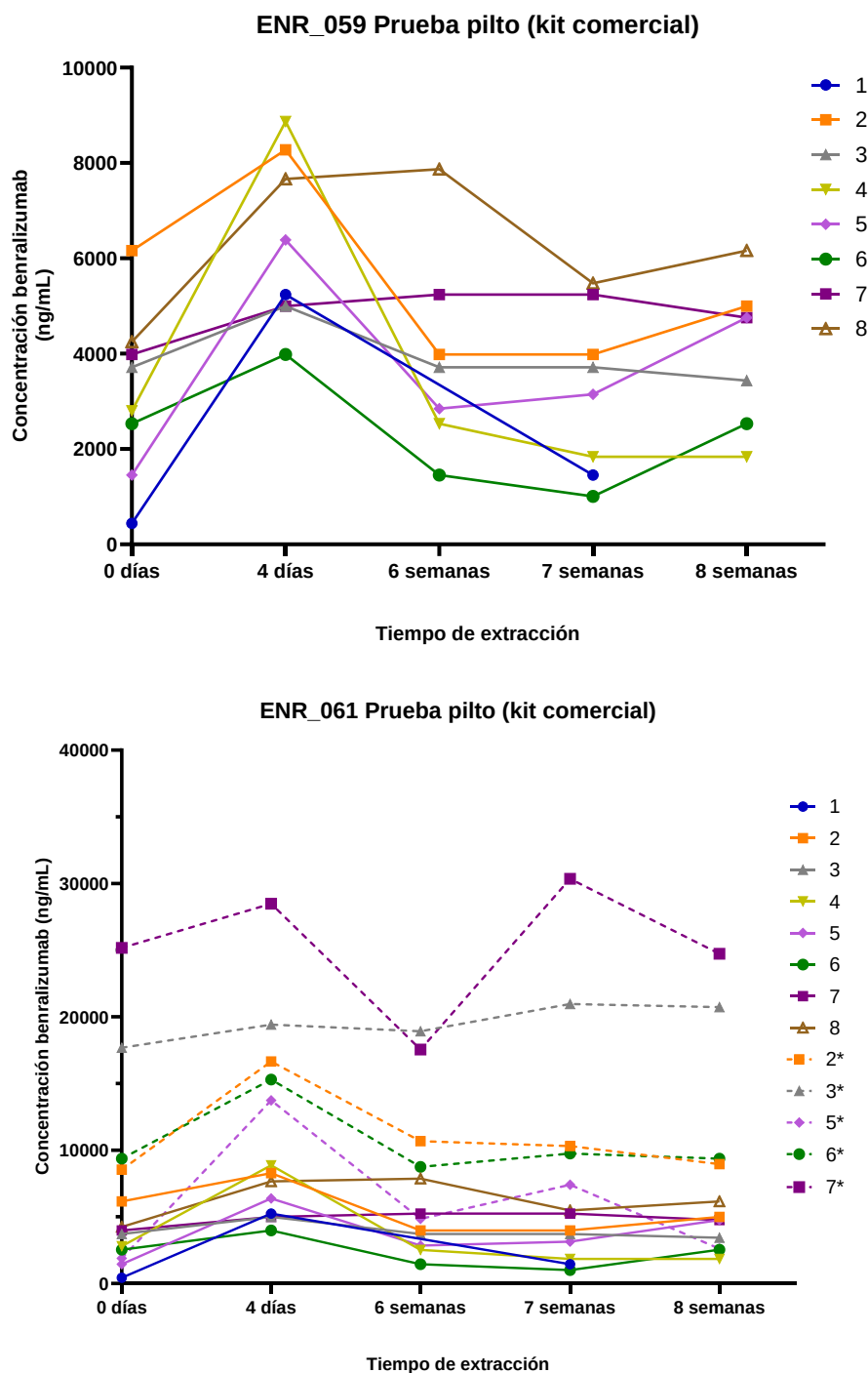


Figura 65. Resultados ELISA kit comercial.

Gráfica superior: evolución individual de 8 pacientes (ENR_059). Gráfica inferior: determinación de los mismos pacientes que en ENR_059 (ENR_061, indicados como * y línea de guiones), los valores ausentes fueron por falta de detección (señal < LLOQ). El eje Y representa las concentraciones de benralizumab y el eje X, el tiempo de extracción (basal (día 0), día 4 y semanas 6, 7 y 8).

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La experiencia acumulada en la optimización posológica de anticuerpos monoclonales ya sea en función de la clínica o de concentraciones plasmáticas, ha demostrado que el ajuste de la posología puede contribuir al éxito terapéutico, tanto mediante la reducción de dosis, en pacientes estables, como con el aumento, en casos de respuesta insuficiente.

El objetivo de esta tesis fue explorar la posibilidad de optimizar el tratamiento biológico en el asma grave. Para ello se plantearon dos bloques complementarios: un ensayo clínico en el que se evaluó la reducción de hasta un 50% de la dosis de omalizumab en pacientes respondedores y con estabilidad clínica, y el desarrollo de inmunoensayos tipo ELISA para cuantificar niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab como herramienta de monitorización farmacocinética.

En cuanto al primer estudio, los resultados clínicos evidenciaron que más del 90% de los pacientes completaron el estudio sin exacerbaciones ni pérdida del control del asma, manteniendo una función pulmonar estable a lo largo del seguimiento. Por lo que podemos decir que en pacientes tratados con omalizumab, la reducción de dosis es factible. Además, se evidenció un rango amplio de concentraciones plasmáticas de omalizumab, lo que apoya la posibilidad de individualizar dosis. El análisis económico reveló un primer ahorro en el coste sanitario total de 3.123 € /paciente-año, que podría aumentar de forma significativa, hasta 8.833 €/paciente-año, si se aplicara de manera generalizada en la práctica clínica habitual. Respecto al segundo estudio, las pruebas piloto de ELISA sugieren variabilidad interindividual en niveles de benralizumab, lo que justifica continuar optimizando estas técnicas en futuros estudios.

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Aproximadamente la mitad de los pacientes con asma grave presentan un fenotipo alérgico. Omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti IgE, ha sido utilizado en esta población durante más de dos décadas, con millones de dosis administradas y una amplia experiencia clínica acumulada (296). Dado su uso extendido y su capacidad para mantener la enfermedad controlada, surge de manera natural la pregunta sobre la posibilidad de ajustar o incluso suspender su dosificación en determinados pacientes.

En los últimos años, se han publicado diversos estudios que han explorado la suspensión completa (240,243) como la reducción progresiva de la dosis (271). Sin embargo, la evidencia disponible sobre la segunda estrategia es aún limitada, lo que justifica el interés creciente en evaluar reducciones de dosis en pacientes estables, tanto desde el punto de vista de la efectividad clínica, como del de la eficiencia terapéutica. Por este motivo, una diferencia clave de nuestro estudio respecto a previos, es el diseño prospectivo y controlado, que permitió evaluar de forma sistemática la seguridad de la reducción de dosis.

El abordaje de la suspensión ha sido abordado en estudios como el XPORT (243), así como en los trabajos de Molimard *et al.* (240) y Slavin *et al.* (129), donde evaluaron la retirada completa del fármaco en pacientes previamente controlados. En todos ellos se observó una tasa elevada de pérdida de control y de exacerbaciones, lo que limitó la viabilidad de esta estrategia.

Ledford *et al.* (243) estudiaron pacientes en tratamiento crónico con omalizumab, durante casi 5 años, dato similar a nuestro estudio. En su cohorte, más de la mitad de los pacientes que suspendieron el tratamiento experimentaron exacerbaciones, mientras que aquellos que continuaron mantuvieron mejor control clínico y menor riesgo de recaídas. Es importante señalar que la suspensión de tratamiento se realizó de forma abrupta sin período de escalonado.

Molimard *et al.* (240) mostraron una pérdida significativa de control a los años de suspender omalizumab, concretamente con una media de 20,4 meses (IC95%: 8,3-28,1). Por este motivo, nuestro protocolo contempló la prolongación del seguimiento un año adicional tras la fase de intervención, con el objetivo de confirmar la estabilidad a medio plazo. Aunque el seguimiento global del ensayo OPT-OMA-ASTHMA aún no ha finalizado, 11 pacientes han completado ya un año tras la reducción de dosis sin pérdida de control.

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Esta experiencia refuerza la idea de que la reducción parcial puede ser una estrategia más segura que la suspensión completa.

Estos hallazgos refuerzan la experiencia acumulada de que la suspensión completa de omalizumab puede conllevar un riesgo significativo de pérdida de control en el asma grave, poniendo de manifiesto la necesidad de explorar alternativas más seguras, como la reducción parcial de la dosis. Un ejemplo relevante es el estudio retrospectivo de Bölke *et al.* (271), en el que se comparó la reducción de dosis con la prolongación del intervalo de administración, aproximadamente un 30% en cada caso. Reclutaron 37 pacientes con características clínicas y funcionales similares a las de nuestro estudio, sin embargo, únicamente exigieron cuatro meses de estabilidad clínica previa, con una media de duración de tratamiento con omalizumab en torno a 1,5 años, incluso se incluyeron pacientes con solo 3 meses de tratamiento. Ellos encontraron una pérdida de control en el 27% de los pacientes que prolongaron el intervalo y en el 100% (11 pacientes) de los que se les redujo la dosis. En este estudio la pérdida de control fue definida como descenso de la FEV₁ $\geq$ 15% o de la puntuación del ACT $\geq$ 5 puntos o exacerbaciones. Concluyeron que la prolongación de intervalos parecía una estrategia más adecuada para mantener la estabilidad, aunque señalaron un perfil de mayor gravedad en el grupo de reducción de dosis.

Nuestro estudio se centró en la reducción de la dosis mensual de omalizumab y aplicó un criterio de estabilidad más estricto antes de la intervención. La cohorte presentó una duración media de tratamiento cercana a cinco años (ver Tabla 25), factor que probablemente favoreció la selección de un grupo de pacientes con control sostenido y mayor estabilidad, subrayando la importancia de la duración del tratamiento antes de plantear estrategias de optimización.

Otras comunicaciones breves presentadas en congresos sugieren que en pacientes con asma alérgica bien controlada, puede ser factible espaciar la administración sin pérdida de efectividad. En una cohorte de 65 pacientes seguidos durante 48 meses, se aplicó un alargamiento progresivo de la administración de omalizumab, de tal forma que al final del estudio, casi la mitad de los pacientes llegó a disminuir la administración a una frecuencia $\geq$ 6 semanas (297). Otro estudio (167) reportó que el 68% de los pacientes logró ampliar el intervalo de administración hasta 16 semanas, con una mejoría clínica y funcional, particularmente en los pacientes más jóvenes. Asimismo, existen datos preliminares prospectivos que indican que la efectividad podría mantenerse ajustando la dosificación en función de la semivida y el estado estacionario del fármaco. En una cohorte de 31

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

pacientes, un 94% consiguió mantener el control clínico tras alargar el intervalo de administración, pudiendo extender las dosis a partir de la novena o undécima administración, según el esquema inicial. Estos resultados sugieren que la farmacocinética de omalizumab puede guiar estrategias de optimización individualizada (298). Los tres estudios mencionados incluyen un número considerable de pacientes y reportan resultados concordantes, tanto en la estrategia de reducción de dosis, como en el mantenimiento del control clínico. No obstante, ninguno ha sido publicado en revistas indexadas, probablemente debido a su diseño metodológico observacional y a la ausencia de un ensayo clínico controlado que respalde sus hallazgos.

Hasta el momento, los datos publicados sugieren que tanto la reducción de dosis, como la extensión de intervalos, son estrategias con potenciales de optimización en pacientes estables, pero los resultados son heterogéneos y con limitaciones metodológicas que impiden extraer conclusiones definitivas.

En cambio, nuestro ensayo OPT-OMA-ASTHMA aporta evidencia novedosa al centrarse específicamente, en la reducción escalonada de la dosis mensual de omalizumab hasta un 50%, en pacientes con al menos seis meses de estabilidad clínica y funcional. Aunque se permitió el ajuste del intervalo de administración en aquellos pacientes que inicialmente recibían dosis cada dos semanas (8 pacientes, 32%), este ajuste se limitó a espaciar la administración a cuatro semanas, de acuerdo con la ficha técnica vigente. A diferencia de los estudios de suspensión, en nuestro ensayo ningún paciente presentó exacerbaciones tras la reducción y se mantuvo tanto el control clínico, como la función pulmonar en el seguimiento realizado.

La selección adecuada de pacientes constituye un aspecto clave para plantear la reducción de dosis de omalizumab. Estudios previos como OMADORE (244) incluyeron inicialmente pacientes corticodependientes, aunque al inicio del ensayo debían de estar con la mínima dosis posible de GCO o haberla suspendido. En OMADORE, los pacientes se clasificaron según su tolerancia a la reducción: intolerantes (no fue posible reducir), parcial (reducción parcial con necesidad de reintroducción) y tolerantes (suspensión completa). El objetivo principal era suspender o reducir omalizumab sin provocar exacerbaciones graves, permitiéndose incrementos temporales de corticoides en caso necesario, sin considerarlos como pérdida de control. Los autores señalaron que los pacientes con mejor respuesta inicial tendieron a tolerar mejor la reducción, aunque no se identificó un fenotipo predictivo de suspensión exitosa. Además, sugirieron plantear la

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

reducción a los 3-4 años de tratamiento, considerando improbable su éxito más allá de ese periodo.

En el estudio OPT-OMA-ASTHMA, se aplicaron criterios más estrictos para evitar posibles confusiones en la interpretación de la respuesta. Se incluyeron pacientes con un buen control clínico, definido como: ACT > 20 puntos, ausencia de exacerbaciones y medicación de rescate, función pulmonar >80% o con valores más bajos, pero dentro de los mejores del paciente. No se incluyeron pacientes corticodependientes, la necesidad de corticoides se estableció como criterio de evolución no favorable. No obstante, fue necesario usar corticoides en 4 pacientes al presentar cuadros infecciosos, comprobados todos ellos por frotis o cultivos positivos, por lo que no se contabilizó como pérdida de control vinculada a la reducción de dosis. Tanto el estudio OMADORE como el nuestro amplían la evidencia existente al evaluar el efecto de la reducción de dosis de omalizumab en dos poblaciones diferentes, aportando una perspectiva complementaria a la literatura publicada.

Hay otros factores que pueden contribuir a la pérdida de control del asma, como la falta de adherencia al tratamiento, los hábitos tóxicos, el estado emocional y la exposición a alérgenos entre otros. En tres de nuestros pacientes, estas circunstancias motivaron la discontinuación de su participación en el estudio: hábito tabáquico en uno de ellos, empeoramiento significativo de la rinitis alérgica y pérdida de control con ansiedad.

En la Figura 37, se muestra como nuestros datos confirman la mejoría significativa en ACT y FEV₁ tras el inicio del tratamiento con omalizumab, evidenciando, como ya está establecido, su efectividad en el AGNC de fenotipo alérgico y respaldando su uso como una buena opción terapéutica.

Todos los pacientes hasta los 6 primeros meses del ensayo redujeron un 25% su dosis inicial, donde los resultados indicaron que se mantuvo el control de la enfermedad, sin cambios en el ACT. Posteriormente, se dividió la muestra en 2 grupos de reducción (25% vs. 50%) para comparar si era posible llegar a reducir la dosis hasta un 50%. En ambas ramas, el ACT se mantuvo estable y no hubo crisis asociada a la reducción.

Cabe destacar que, dentro de nuestra cohorte, a lo largo de los 12 primeros meses del estudio, se identificaron distintos patrones de evolución funcional: algunos pacientes mantuvieron una función pulmonar estable, mientras que otros presentaron oscilaciones, sin que ello comprometiera el control clínico.

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

Estos hallazgos sugieren que ambas estrategias de reducción son viables, siendo factible una disminución de dosis de hasta el 50%, lo que además se presenta como la opción más eficiente desde el punto de vista terapéutico.

En nuestro estudio, los valores de FE_{NO} y eosinofilia se mantuvieron estables a lo largo del seguimiento, con una media de 300 células/ μ L y 35 ppb, respectivamente. Estos niveles son comparables a los observados en los grupos sin exacerbaciones en el estudio de Ledford D *et al.* (243), lo que sugiere que la reducción de dosis de omalizumab, al menos hasta un 50%, no afecta a los niveles de estos biomarcadores inflamatorios. Asimismo, en concordancia con dicho estudio, resulta relevante mencionar que la paciente excluida por rinitis alérgica presentó un pico de eosinofilia de 800 células/ μ L. Este hallazgo sugiere que los eosinófilos en sangre sí podrían constituir un biomarcador útil a considerar antes y durante la implementación de estrategias de reducción de dosis.

En relación con la IgE, Ledford D *et al.* (243) detectaron también que los pacientes que tenían un empeoramiento clínico tras la suspensión del fármaco tenían mayores niveles de IgE libre en sangre. En nuestro estudio no se ha medido la IgE libre, pero se ha usado un método indirecto correlacionado con este valor, el receptor Fc ϵ RI (299–301). Los niveles de este se mantuvieron estables, e incluso mostraron una ligera tendencia a la disminución, lo que podría explicarse por los buenos resultados obtenidos en términos de estabilidad clínica de los pacientes a lo largo del seguimiento.

Respecto a la IgE total, la Figura 39 muestra que, en nuestro estudio, los niveles de IgE total, que incluyen la IgE libre y el complejo IgE-omalizumab, se mantienen estables a lo largo del tiempo. Por otra parte, al analizar la IgE total en función de la dosis mensual administrada, se observa que los pacientes que reciben dosis más altas de omalizumab presentan niveles más elevados de IgE total (Figura 39). De forma concordante, en el grupo con reducción del 50%, se evidencia una disminución significativa de IgE total a los 12 y 24 meses. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los niveles de IgE total están determinados por la dosis del fármaco, y por tanto, carecen de valor como biomarcador predictivo.

Las concentraciones plasmáticas (Cp) de omalizumab muestran una asociación dosis-dependiente, si bien existe una considerable variabilidad interindividual. Como se observa en la Figura 45, para una misma dosis administrada se obtienen diferentes niveles plasmáticos.

Tras la primera reducción de dosis, se evidenció un descenso de Cp en todos los pacientes, más acusado en aquellos que recibían > 900 mg mensuales. Este hallazgo

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

podría explicarse por las características farmacocinéticas del fármaco, en particular por los procesos de distribución y eliminación. Omalizumab se encuentra en dos formas: complejo omalizumab-IgE y omalizumab libre. La fracción libre, que se comporta de manera análoga a una IgG convencional, es parcialmente reciclada por el receptor FcRn (108), lo que prolonga su vida media y retrasa su eliminación. Tras la reducción de dosis, el descenso de Cp se atribuiría principalmente a la fracción libre, mientras que el complejo omalizumab-IgE permanecería relativamente estable debido a la disponibilidad de IgE circulante. En dosis de omalizumab más bajas, las variaciones de Cp fueron menos pronunciadas, lo que refuerza la idea de un estado de equilibrio entre distribución y eliminación, en el cual la reducción de dosis tiene un impacto atenuado sobre las Cp. Por tanto, se podría hablar de un umbral de saturación de complejos IgE-omalizumab, donde la Cp total tiende a estabilizarse, garantizando la supresión de IgE libre y el mantenimiento de la efectividad clínica incluso con regímenes de dosis reducidas. Por el contrario, en situaciones de sobredosificación se observa un descenso pronunciado de la Cp, atribuible a la eliminación de la fracción libre de omalizumab. Estos resultados sugieren que la respuesta clínica puede mantenerse con dosis bajas, siempre que estas se ajusten de forma individualizada, lo que podría tener implicaciones relevantes en términos de optimización terapéutica y coste-efectividad.

En conclusión, los hallazgos respaldan la viabilidad de ajustar la posología de omalizumab con el objetivo de alcanzar una dosis mínima eficaz, capaz de mantener niveles suficientes para el control sostenido de la enfermedad, optimizando el tratamiento y minimizando el riesgo de sobredosificación.

Una vez reducida la dosis, podemos plantear qué marcadores podrían emplearse para monitorizar la respuesta a dicha reducción. La evidencia es todavía controvertida respecto a la utilidad de varios biomarcadores. En el caso de la IgE libre, tanto Korn S *et al.* (300) como Domingo C *et al.* (302) señalan, que esta no discrimina entre respondedores y no respondedores cuando se evalúa al inicio del tratamiento. Sin embargo, Gon Y *et al.* (299) muestran que la monitorización de IgE libre durante la fase de reducción de dosis podría ser útil: un aumento de IgE libre tras la reducción se asocia con mayor riesgo de exacerbaciones o pérdida de control.

En nuestro estudio no se determinaron los niveles de IgE libre; sin embargo, se evaluó la expresión del receptor FcεRI como biomarcador de respuesta. Tal como se muestra en la Figura 44, los niveles de este receptor se mantuvieron estables en la mayoría de los pacientes. De forma concordante, la Cp de omalizumab, tras la primera reducción

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

de dosis, permaneció en la mayoría de los casos dentro del rango de 20–80 µg/mL, valores por otra parte consistentes con la Cp valle descrita por Kroes JA *et al.* (130), sin variaciones relevantes durante las fases de intervención y mantenimiento. Estos hallazgos podrían una vez más correlacionarse con la estabilidad clínica observada en la cohorte, a pesar de la reducción de dosis.

No obstante, resulta especialmente relevante el caso de una de las pacientes que salió del estudio, en quien se observó una elevación discreta en la expresión del receptor FcεRI, una Cp baja, de 30 µg/mL, y como se ha mencionado previamente un pico de 800 células/µL. Asimismo, la otra paciente que se retiró del estudio por mal control clínico mostró niveles de Cp todavía más bajos, inferiores a 20 µg/mL.

Estos hallazgos sugieren que la combinación de aumento de niveles de FcεRI, eosinofilia elevada y Cp bajas podría actuar como un indicador temprano de riesgo de pérdida de control clínico durante la reducción de dosis de omalizumab. La monitorización simultánea de estos tres biomarcadores podría, por tanto, convertirse en una herramienta valiosa para anticipar la pérdida de control y optimizar las estrategias de reducción de dosis.

Futuros estudios, con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado, deberían evaluar el valor predictivo de esta combinación de marcadores y explorar su incorporación en algoritmos de decisión clínica, con el objetivo de facilitar una individualización más segura y eficaz del tratamiento.

Por último, surgen dos cuestiones clave en relación con la optimización del tratamiento: hasta qué punto es posible reducir la dosis y si es factible alcanzar la suspensión completa de omalizumab. En relación con el primer interrogante, la evidencia disponible respalda la posibilidad de reducir la dosis, fundamentalmente mediante la prolongación de los intervalos de administración, con resultados favorables en pacientes cuidadosamente seleccionados.

En contraste, la suspensión completa del tratamiento ha mostrado, en la mayoría de los estudios, un incremento en el riesgo de exacerbaciones y pérdida de control del asma. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que muchos de los trabajos presentan limitaciones metodológicas relevantes, entre ellas una duración insuficiente del tratamiento previo a la retirada (259), la realización de suspensiones abruptas (243), la presencia de biomarcadores inflamatorios alterados o eosinofilia basal, así como potenciales conflictos de interés en algunos diseños patrocinados por la industria farmacéutica (por ejemplo, el estudio de Slavin RG *et al.* (129)).

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

A partir de la experiencia obtenida en este ensayo clínico, consideramos que es factible plantear una desescalada paulatina de la dosis de omalizumab que permita mantener el control de la enfermedad. Este planteamiento se sustenta en fundamentos fisiopatológicos, ya que diversos estudios han demostrado que el tratamiento prolongado con omalizumab conduce a niveles sostenidamente bajos de IgE libre y a una disminución progresiva en la producción endógena de IgE, efecto que se intensifica con el tiempo (123,126,299,303).

Desde el punto de vista farmacocinético, en nuestra cohorte observamos que en algunos pacientes, especialmente aquellos tratados con dosis elevadas, se produce acumulación de Cp y una mayor variabilidad interindividual, pero siempre con valores superiores a 100 µg/mL. Por el contrario, en pacientes con Cp más bajas, los niveles fueron más estables y homogéneos entre individuos. Teniendo en cuenta que omalizumab es una IgG monoclonal, es razonable pensar que su semivida puede prolongarse con el tiempo más allá de los 16 días descritos, en parte por su interacción con receptores FcRn (304) que le protege de la degradación. Adicionalmente, la saturación de receptores diana puede ralentizar su eliminación, favoreciendo una mayor exposición sistémica. Estos fenómenos, en conjunto, podrían explicar la acumulación observada cuando se mantienen dosis fijas administradas cada 2 o 4 semanas, lo que respalda la idea de ajustar la dosis de forma individualizada según las necesidades de cada paciente.

En nuestro estudio, los valores de Cp tras la reducción tendieron a converger hacia un rango similar en todos los pacientes, independientemente de la dosis inicial o de la magnitud de la reducción, lo que sugiere que podría ser posible mantener el control clínico con dosis mínimas efectivas o incluso con un esquema de mantenimiento de baja frecuencia en determinados casos.

Como propuesta de traslación a la práctica clínica, planteamos la implementación de una reducción de dosis individualizada, particularmente en pacientes que reciben dosis altas. Para ello, se recomienda que el paciente lleve al menos dos años de tratamiento y haya alcanzado remisión clínica sostenida. La monitorización de Cp y de la expresión de FcεRI puede actuar como herramienta objetiva para guiar la reducción, junto con la evaluación de eosinofilia y comorbilidades. En cuanto a la estrategia de reducción, sugerimos una desescalada escalonada, con intervalos no inferiores a seis meses, tanto mediante por una reducción de dosis como por el alargamiento progresivo de los intervalos de administración. Aunque el límite mínimo de dosis eficaz está por determinar, nuestros hallazgos sugieren que algunos pacientes podrían mantenerse con dosis muy bajas y

6. DISCUSIÓN| 6.1. OPT-OMA-ASTHMA. Ensayo clínico

espaciadas en el tiempo, e incluso, que en casos seleccionados podría considerarse la suspensión completa del tratamiento.

6.1.1. Limitaciones

Este ensayo presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, se trató de un estudio abierto, lo que implica un posible sesgo de evaluación; sin embargo, todas las visitas y procedimientos fueron estandarizados entre grupos, lo que contribuye a mitigar este riesgo.

En segundo lugar, no se alcanzó el tamaño muestral inicialmente estimado, debido a la introducción de nuevas opciones terapéuticas y a recomendaciones de autoridades sanitarias durante el periodo de reclutamiento, lo que limitó la inclusión de nuevos pacientes y puede reducir la potencia estadística, especialmente en el análisis de subgrupos.

En tercer lugar, no se midieron los niveles de IgE libre, un parámetro que podría haber ayudado a caracterizar mejor el mecanismo de acción del fármaco y a explicar la variabilidad interindividual observada en las concentraciones plasmáticas.

En cuarto lugar, la recogida de datos en la fase previa al ajuste de dosis fue más limitada, ya que en la práctica clínica habitual las visitas de seguimiento de pacientes estables se realizan cada seis meses, lo que reduce la disponibilidad de información detallada en el periodo basal. Además, algunos pacientes habían iniciado el tratamiento con omalizumab antes de la implantación de los sistemas de registro electrónico o en los meses previos al inicio de la pandemia por COVID-19, lo que dificultó el acceso a datos clínicos completos.

Por último, aunque la monitorización de Cp y FcεRI aportó información valiosa, aún no existe un consenso sobre los puntos de corte óptimos que definan niveles seguros para guiar la desescalada de manera universal. Asimismo, otros factores potencialmente relevantes para la pérdida de control, como la adherencia al tratamiento de base, los hábitos tóxicos, el estado emocional o la exposición ambiental, no pudieron ser controlados de manera estricta.

6. DISCUSIÓN| 6.2. Análisis de coste-efectividad

6.2. Análisis de coste-efectividad

En el análisis de coste-efectividad se incluyeron 21 pacientes, procedentes del Hospital del Mar y del Hospital Vall d' Hebron.

El análisis económico se realizó desde la perspectiva del sistema sanitario e incluyó exclusivamente los costes directos sanitarios, que abarcaron el coste del fármaco, las visitas médicas y de enfermería para su administración, así como las determinaciones analíticas y pruebas funcionales respiratorias efectuadas durante el seguimiento. No se consideraron los costes indirectos (por ejemplo, pérdida de productividad laboral); sin embargo, dada la naturaleza del diseño del estudio y los criterios de inclusión, que exigían ausencia de exacerbaciones asmáticas y de consultas no programadas, es razonable asumir que su impacto habría sido mínimo en la cohorte analizada.

Durante el año previo, los pacientes incluidos en el estudio generaron un coste sanitario total de 366.345 €/año, lo que representa una media de 17.445 € por paciente. De este total, el 93% correspondió al gasto directo de omalizumab, con un coste medio por paciente de 16.274 €. Los costes restantes sumaron 1.170 €, distribuidos en 635 € por visitas médicas al especialista, 387 € por visitas de enfermería (administraciones), 51 € en analíticas, 86 € en espirometrías. Se registraron gastos mínimos asociados al uso de envases de salbutamol y corticoides, sin superar 1 €/paciente de media, dato consistente con la buena estabilidad clínica de la cohorte.

Durante la fase de intervención, el coste sanitario total ascendió a 300.741 €, de los cuales el 77% correspondió al gasto directo en omalizumab, con un coste medio por paciente de 11.063 €. En comparación con la fase previa, el gasto total de la cohorte disminuyó en 65.583 €, lo que equivale a un 18% del escenario estándar.

Al final del estudio, considerando un seguimiento de dos años y que solo habían alcanzado esta fase 11 pacientes, el coste sanitario total se redujo a 116.963 €, lo que representa un 61% del escenario estándar de estos pacientes, con un ahorro absoluto de 74.932 €. De este total, el 97%, casi la totalidad del gasto total correspondió al gasto en omalizumab, con un coste medio de 10.298 €/paciente-año, distribuyéndose en 11.136 €/paciente para RDF 25% y 9.600 €/paciente para RDF 50%. La diferencia absoluta frente al escenario estándar fue de 101.395 € (63%) para el grupo RDF 25% y de 147.982 € (71%) para RDF 50%. En conjunto, el gasto total de la cohorte se situó en 223.293 €, equivalente al 61% del escenario estándar.

6. DISCUSIÓN| 6.2. Análisis de coste-efectividad

El análisis de sensibilidad mostró que la estrategia de reducción escalonada de dosis se mantiene robusta frente a variaciones en los costes. La entrada inminente del biosimilar permitirá una reducción adicional del precio de omalizumab, y la combinación de ambas medidas podría optimizar aún más el ahorro sanitario total.

Estos resultados evidencian un importante ahorro económico tras la optimización de la dosis, ahorro que se encuentra estrechamente vinculado al coste de omalizumab. Si bien el impacto económico es menor durante el primer año, debido a la desescalada progresiva de la dosis, se espera que el ahorro acumulado se incremente de manera sostenida en los años posteriores.

Es fundamental destacar que esta estrategia de reducción gradual ha permitido mantener la estabilidad clínica de los pacientes, lo que refuerza el adecuado balance beneficio-riesgo del ajuste posológico, aun cuando el ahorro económico inicial sea más moderado. De hecho, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el período pre-reducción y el período post-reducción en ninguna de las variables de efectividad clínica analizadas, ni en los distintos subgrupos de reducción. Este hallazgo respalda la robustez y seguridad de la estrategia, al tiempo que favorece un uso más eficiente y racional del tratamiento.

En el año 2024, en nuestra unidad de asma están en tratamiento un total de 29 pacientes que suponen el 22% de los pacientes con terapias biológicas activas. La mayoría de estos están con dosis reducidas a la inicial. El gasto económico que suponen estos tratamientos es aproximadamente el 22% del coste total de los biológicos del asma. Lo que implica que hoy en día el omalizumab no supone una carga extra en el presupuesto del asma en relación con otros biológicos. Si a esto, le sumamos, que el biosimilar se incorporará en las próximas semanas, y que va a suponer alrededor de una reducción económica del 30%, la combinación de ambos generará un mayor ahorro económico.

Con el objetivo de explorar la aplicabilidad potencial de esta estrategia en un ámbito más amplio, se realizó una extrapolación simple de los resultados a nivel nacional y autonómico, reconociendo las limitaciones derivadas del reducido tamaño muestral y de las asunciones necesarias para el cálculo. Según estimaciones disponibles durante el período de reclutamiento (datos no publicados del estudio *“Mapa-2 de la prescripción de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma grave no controlado en España”*, Casas-Maldonado F., et al. *Foro SEPAR Autonómico de Asma*), aproximadamente 3.173 pacientes recibían tratamiento con omalizumab en España, de los cuales 419 pacientes se encuentran en Cataluña.

6. DISCUSIÓN| 6.2. Análisis de coste-efectividad

Si se asumiera que los resultados de nuestro estudio fueran extrapolables y que la optimización se aplicará a una reducción del 50%, el ahorro potencial del gasto en omalizumab podría alcanzar durante el primer año:

- Ámbito nacional: $6.633 \text{ €} * 3.173 \text{ pacientes} \approx 21 \text{ millones de euros anuales}$.
- A nivel autonómico (Cataluña): $6.633 \text{ €} * 419 \text{ pacientes} \approx 2,8 \text{ millones de euros anuales}$.

En el segundo año, considerando un ahorro medio estimado de 8.960 € por paciente, el impacto presupuestario potencial sería aún mayor:

- Ámbito nacional: $8.960 \text{ €} * 3.173 \text{ pacientes} \approx 28 \text{ millones de euros anuales}$.
- A nivel autonómico (Cataluña): $8.960 \text{ €} * 419 \text{ pacientes} \approx 3,8 \text{ millones de euros anuales}$.

Estas cifras, aun con el carácter exploratorio de la estimación, ilustran el elevado impacto que la optimización posológica de omalizumab podría tener sobre la sostenibilidad del sistema sanitario, tanto en el contexto nacional como autonómico.

6.2.1. Limitaciones

Este análisis presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño muestral fue reducido, lo que puede limitar la potencia estadística y la generalización de los hallazgos. Aunque se trata de un ensayo realizado en condiciones de práctica clínica real, la extrapolación de los hallazgos a otros entornos debe hacerse con precaución, ya que los costes de adquisición de omalizumab y de los procedimientos asociados pueden variar entre hospitales y comunidades autónomas. No se han incluido costes indirectos (pérdida de productividad, absentismo laboral, etc), ni medidas de calidad de vida ajustada por años (QALYs), lo que limita una evaluación completa de coste-efectividad.

El horizonte temporal de seguimiento se restringió a dos años y el análisis se centró en costes medios, lo que puede ocultar la variabilidad interindividual y no refleja completamente el impacto a largo plazo en pacientes con tratamiento crónico.

Por último, no se consideraron los costes potencialmente evitados por eficacia; sin embargo, en nuestro estudio no se observó pérdida de efectividad con las reducciones de dosis implementadas, por lo que el ahorro calculado refleja únicamente los costes directos del fármaco y del seguimiento.

6.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

La determinación plasmática de terapias biológicas se ha consolidado como una estrategia clave para optimizar el tratamiento de diversas enfermedades inmunomediadas. Varios estudios han evidenciado diferencias interindividuales en la respuesta, atribuibles a la variabilidad farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de estos fármacos (30–32,305–308).

En el asma, la información disponible sobre PK/PD y niveles plasmáticos procede casi exclusivamente de ensayos pivotaes (291), en los que estas determinaciones se emplean para definir la dosis óptima capaz de alcanzar los objetivos terapéuticos en el conjunto de los pacientes. Sin embargo, en la práctica clínica real, donde los pacientes presentan mayor heterogeneidad, múltiples comorbilidades y tratamientos prolongados, no se realizan determinaciones plasmáticas de rutina. A ello se suma que, para algunos de estos fármacos, ni siquiera existe una técnica disponible que permita cuantificarlos de manera accesible.

Para ello, los inmunoensayos basados en la unión específica entre el fármaco y su proteína diana, como los ensayos de unión de ligandos, se han consolidado como técnicas analíticas esenciales para cuantificar estos anticuerpos monoclonales. No obstante, los kits comerciales no siempre están disponibles o presentan limitaciones de sensibilidad, especificidad o adaptabilidad, lo que hace necesario el desarrollo de metodologías propias robustas y reproducibles para trasladar esta información desde los ensayos clínicos a la práctica asistencial (185,193,287,309,310).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio OPT-OMA-ASTHMA, centrado en los niveles plasmáticos de omalizumab, sugieren que disponer de una herramienta como un ELISA permitiría conocer y monitorizar la concentración plasmática a lo largo del tiempo. Aunque aún no se disponga de rangos terapéuticos definidos, esta aproximación puede aportar información valiosa sobre el comportamiento PK/PD individual y su evolución en el progreso de la enfermedad.

En este contexto, la experiencia acumulada con el ajuste de dosis de biológicos en otras enfermedades inmunomediadas, junto con la ausencia de datos PK/PD post-comercialización y la carencia de inmunoensayos disponibles para el asma, refuerzan el valor del desarrollo de un ELISA no comercial como el presentado en esta tesis. En enfermedad inflamatoria intestinal, la monitorización de infliximab mediante ELISA permitió

6. DISCUSIÓN

6.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

ajustar dosis y mejorar la respuesta clínica (219) y en reumatología, su medición durante las primeras administraciones predecía el fracaso al tratamiento (308). Otros autores utilizaron los niveles plasmáticos para monitorizar estrategias de reducción de dosis (311). De manera similar, en dermatología, Soenen R *et al.* (310), dada la variabilidad de respuesta al tratamiento con secukinumab, desarrollaron y validaron un inmunoensayo, gracias al cual determinaron un punto de corte para distinguir entre respondedores y no respondedores. Estos ejemplos refuerzan la idea de que el desarrollo de inmunoensayos propios permite optimizar la dosificación, comprender el PK/PD de los fármacos y personalizar el tratamiento, principios directamente aplicables a la monitorización de biológicos en asma.

Durante la primera fase, el desarrollo del ELISA de benralizumab y mepolizumab se centró en adaptar las características propias de este tipo de inmunoensayo a ambos fármacos. Ante la ausencia de un protocolo específico y en línea con la literatura previa, se optimizaron las condiciones experimentales (tipo de ELISA, concentraciones y tiempos de incubación) con el objetivo de lograr una señal específica, reproducible y con mínima interferencia de matriz. A lo largo del proceso se exploraron sistemáticamente diferentes condiciones para mejorar la técnica.

Durante el desarrollo, se identificaron tres problemas principales: señal de fondo elevada, falta de sensibilidad y escasa reproducibilidad, lo que impidió alcanzar los criterios mínimos exigidos para una validación completa. Los avances fueron mayores en benralizumab, por lo que la discusión se centra en este fármaco.

El problema de la matriz del suero, que generaba una señal alta, se resolvió parcialmente mediante el uso de un anticuerpo IgG específico frente a IgG1, la clase de inmunoglobulina correspondiente a los fármacos estudiados. La reproducibilidad limitada se observó también en los ELISA comerciales, lo que llevó a descartar su uso debido a la imposibilidad de ajustar los componentes del ensayo comercial. Finalmente, aunque se mejoraron la especificidad y la reproducibilidad, la señal máxima obtenida no fue suficiente para validar completamente la técnica.

Aunque en la fase metodológica se consideraron los criterios de validación establecidos por las guías internacionales para inmunoensayos (FDA (194) y EMA (193)), en nuestros experimentos más recientes no se alcanzaron los estándares mínimos de sensibilidad y límite inferior de cuantificación necesarios para una validación completa. A nivel experimental, la señal de fondo fue baja (0,007 a 0 ng/mL), pero la señal máxima

6. DISCUSIÓN

6.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

alcanzada a 4000 ng/mL apenas llegó a 0,266, alcanzando meseta temprana. Esta limitada amplitud de señal y el rango dinámico estrecho impidieron cuantificar de manera fiable las concentraciones intermedias, restringiendo la aplicabilidad del ensayo. No obstante, el desarrollo permitió identificar estrategias críticas de optimización, como el uso de anticuerpos específicos anti IgG1, que servirán como base para futuras mejoras del método.

Respecto a la concentración plasmática (C_p) de benralizumab, no se dispone de un rango terapéutico claramente establecido. Según la revisión regulatoria de la FDA (285) en adultos tratados con la posología de 30 mg cada 8 semanas, la concentración valle (C_{valle}) se situó en 250,6 ng/mL en semana 16 y 157,0 ng/mL en semana 40 en el estudio SIROCCO (48 semanas), descendiendo a 6,6 ng/mL tras 16 semanas de suspensión; mientras que en CALIMA (56 semanas), la C_{valle} fue de 246,6 ng/mL en semana 16 y 186,5 ng/mL en semana 48, descendiendo a 18,6 ng/mL tras 12 semanas de suspensión.

En adolescentes (285), las concentraciones séricas de benralizumab oscilaron entre 180,5 y 368,0 ng/mL, mostrando un perfil similar al observado en adultos (241,0–287,0 ng/mL), mientras que en niños la exposición dependió claramente de la dosis administrada: con 10 mg la C_{valle} a la semana 16 fue de 142 ng/mL y con 30 mg alcanzó 339 ng/mL, reflejando la relación dosis-exposición característica de esta población (248).

Un modelo poblacional simulado por Chia YL *et al.* (140) estimó que la EC90 se alcanza entre 203 y 414 ng/mL con la posología de 30 mg cada 8 semanas. Este valor, derivado de un modelo diseñado para garantizar eficacia en la mayoría de los pacientes, podría implicar una exposición mayor de la necesaria en algunos individuos. La ausencia de una relación directa concentración-respuesta, así como la variabilidad observada en FEV₁ y exacerbaciones ante distintas concentraciones, sugiere que la reducción de dosis o frecuencia probablemente no altere la respuesta clínica. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, especialmente en población pediátrica y adolescente, donde la evidencia aún es limitada.

Estos datos respaldan la relevancia del desarrollo de métodos propios para la cuantificación plasmática de benralizumab, como el ELISA presentado en esta tesis. Aunque no se alcanzó la validación completa debido a limitaciones de señal, los resultados piloto permiten observar la exposición plasmática y el comportamiento PK del fármaco en paciente en vida real, en tratamiento crónico con benralizumab. Esta acumulación podría estar mediada por el receptor FcRn, que protege a la IgG frente a la degradación y

6. DISCUSIÓN| 6.3. Cuantificación de los niveles plasmáticos de benralizumab y mepolizumab mediante técnicas de ELISA

contribuye a prolongar su vida media sérica, lo que sugiere un mecanismo fisiológico relevante para la farmacocinética de benralizumab en pacientes con tratamiento crónico. Aunque este mecanismo no ha sido confirmado directamente en los pacientes, es consistente con lo descrito en estudios de farmacocinética de anticuerpos IgG (312,313). Estos hallazgos sugieren que, en la práctica clínica, la relación entre concentración y respuesta podría diferir de la estimada en los modelos teóricos, lo que refuerza la necesidad de disponer de inmunoensayos sensibles que permitan caracterizar de manera individual el comportamiento farmacocinético de benralizumab.

Nuestro desarrollo de un ELISA no comercial aporta aprendizajes clave, especialmente en la selección de reactivos y en la identificación de parámetros críticos, como la especificidad del anticuerpo de captura y la concentración empleada. La experiencia mostró que, en ausencia de pares de anticuerpos anti fármaco bien caracterizados, es necesario recurrir a aproximaciones menos específicas, lo que constituye un reto inherente a los ELISA no comerciales.

Asimismo, se identificaron aspectos técnicos que pueden guiar futuros desarrollos: la optimización de los tampones de bloqueo, lavado y dilución, todos ellos basados en PBS-BSA, con o sin la adición de Tween; y la necesidad de emplear soportes con alta capacidad de unión a proteínas. La limitada disponibilidad y el desempeño subóptimo de los kits comerciales de benralizumab refuerzan la importancia de desarrollar métodos propios más reproducibles y sensibles. A diferencia de los ensayos comerciales disponibles, este tipo de protocolos pueden adaptarse a contextos con recursos limitados, constituyendo una herramienta útil para estudios farmacocinéticos. Cabe destacar que el desarrollo de ELISA en laboratorio se ha aplicado también en otras enfermedades, incluso cuando existen kits comerciales, en parte debido a consideraciones de coste-efectividad (185).

Aunque nuestro ELISA aún no ha alcanzado la validación completa, los resultados obtenidos muestran que la monitorización plasmática de biológicos es factible y proporciona información preliminar valiosa sobre su farmacocinética y comportamiento individual. Esto sienta las bases para futuros desarrollos, con el objetivo de lograr un inmunoensayo reproducible y sensible que permita optimizar dosis de manera personalizada, mejorar la atención al paciente y generar evidencia útil para la práctica clínica y el sistema sanitario.

6.4. Discusión global

La evolución del tratamiento del asma ha estado estrechamente vinculada al mayor conocimiento de su fisiopatología y el desarrollo de tratamientos biológicos han supuesto una nueva era. De forma similar a lo que ocurre en otras enfermedades inmunomediadas, los resultados obtenidos han impulsado un cambio de paradigma: ya no se persigue únicamente el control de la enfermedad, sino la búsqueda de la remisión clínica completa. Aunque este concepto aún no está claramente definido, trasciende al mero control sintomático (48).

En los últimos años ha crecido el interés por valorar posibilidad de reducir o incluso suspender la dosis de los biológicos en el tratamiento del asma, una estrategia que también se ha explorado en otras enfermedades inmunomediadas. En esta línea, la GINA ya recomienda la reevaluación de la necesidad periódica de los tratamientos biológicos, aunque aún no existen directrices claras sobre cómo llevarla a cabo (48).

Un ejemplo reciente es el ensayo clínico OPTIMAL (238), que evaluó la reducción de dosis de los anti IL-5. A diferencia de este, la mayoría de estudios previos con omalizumab y mepolizumab se centraron en la suspensión completa del tratamiento.

Este trabajo aporta evidencia adicional sobre la necesidad de optimizar el uso de omalizumab, mepolizumab y benralizumab. En particular, nuestros resultados demuestran que es posible mantener el control del asma con una reducción de hasta el 50% de la dosis de omalizumab, lo que confirma la viabilidad de estrategias de desescalada terapéutica.

Cabe destacar el papel de las comorbilidades, que obligaron a excluir a algunos pacientes y que actúan como factores de confusión en la valoración del control del asma. Por ello, antes de plantear una reducción de dosis, resulta esencial asegurar un adecuado manejo de estas comorbilidades.

Nuestros hallazgos sugieren que la reducción de dosis, guiada por criterios clínicos y biomarcadores, es factible. No obstante, la incorporación de herramientas objetivas como el ELISA proporciona una caracterización más precisa de la farmacocinética del biológico. Las concentraciones plasmáticas de omalizumab respaldan la monitorización terapéutica de niveles como enfoque racional para la optimización del tratamiento.

Además, nuestros hallazgos sugieren que el perfil farmacocinético podría emplearse no solo para ajustar la posología, sino también como marcador indirecto de la actividad de la enfermedad.

6. DISCUSIÓN| 6.4. Discusión global

Aunque durante esta tesis no fue posible disponer de una técnica ELISA completamente desarrollada ni de un kit comercial válido para cuantificar las concentraciones plasmáticas de benralizumab y mepolizumab, los avances alcanzados apuntan a la necesidad de continuar investigando en esta línea. La optimización de anticuerpos de captura y de detección más selectivos para cada fármaco podría permitir en el futuro una cuantificación precisa y reproducible, con un impacto directo en la práctica clínica.

El análisis coste-efectividad realizado en el ensayo OPT-OMA-ASTHMA resulta de gran interés, tanto por el impacto observado en los hospitales participantes como por las implicaciones que puede tener en el gasto sanitario asociado al asma. Dado que se trata de una enfermedad crónica y que omalizumab ha demostrado ser un biológico eficaz, la reducción de dosis aporta no solo eficacia clínica, sino también eficiencia en el uso de recursos sanitarios.

Esta estrategia favorece la sostenibilidad del sistema de salud y abre la puerta a replantear incluso el momento óptimo para iniciar el tratamiento. A ello se suma la inminente disponibilidad de biosimilares, que previsiblemente reforzará el impacto económico positivo de estas intervenciones.

En conjunto, tanto desde la perspectiva clínica como desde la económica, nuestros resultados confirman que las estrategias de optimización terapéutica permiten evitar tratamientos crónicos a dosis posiblemente innecesarias, reducen la carga para los pacientes y contribuyen a contener el gasto sanitario.

A partir de nuestros resultados con omalizumab surgen varios interrogantes aún por resolver en la optimización del tratamiento. Tal y como señalan Khurana S y Georas SN (314), el debate incluye cuestiones clave: ¿a qué pacientes dirigir la optimización?, ¿cuál es la estrategia más adecuada (reducción de dosis, aumento del intervalo o suspensión del biológico)?, ¿qué ocurre tras la desescalada y qué biomarcadores podrían guiar estas decisiones?.

Nuestro estudio se centró en la reducción de dosis, mostrando resultados favorables. No obstante, en pacientes con concentraciones plasmáticas estables podría explorarse la viabilidad de espaciar las administraciones, por ejemplo, hasta cada seis u ocho semanas. Asimismo, sería posible implementar reducciones adicionales, como un 25% extra, siempre bajo un seguimiento estrecho que combine la percepción clínica del paciente con la monitorización de niveles plasmáticos, permitiendo evaluar la efectividad y seguridad de la estrategia.

6. DISCUSIÓN| 6.4. Discusión global

Dado que el asma es una enfermedad inmunomediada, factores fisiopatológicos aún no identificados pueden condicionar la respuesta individual, de modo que pacientes con biomarcadores controlados o niveles plasmáticos similares, pueden reaccionar de forma diferente a la reducción de dosis. En este contexto, la clínica del paciente a lo largo del tiempo y no en un momento único de evaluación, sigue siendo el indicador más fiable para evaluar la optimización del tratamiento.

En consecuencia, la reducción de dosis, e incluso en casos seleccionados, la suspensión, es posible, siempre que se contemple el riesgo de fallo en algunos pacientes. En términos generales, los beneficios superan a los riesgos. Profundizar en la inmunología del asma permitirá refinar estas decisiones y definir mejor conceptos como la remisión completa bajo tratamiento, e incluso podría de manera hipotética, sentar las bases para explorar la posibilidad de alcanzar una curación funcional en algunos pacientes mediante biológicos, aunque esto requiere evidencia futura.

Aunque en nuestro estudio solo se ajusta el régimen terapéutico de omalizumab, los resultados y la literatura disponible sugieren que las estrategias de optimización también podrían aplicarse a otros biológicos, como benralizumab y mepolizumab. Los estudios publicados hasta la fecha indican que existe variabilidad interindividual en la respuesta clínica al tratamiento. Además, durante nuestros experimentos, las concentraciones plasmáticas medidas mediante ELISA comercial y de desarrollo en el laboratorio mostraron variabilidad; sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que no han podido ser reproducibles con la misma técnica. Aun así, estas observaciones preliminares refuerzan la necesidad de explorar estrategias de optimización personalizadas y subrayan la importancia de desarrollar técnicas más fiables de monitorización farmacocinética.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la optimización del régimen terapéutico no solo es factible, sino que permite mantener efectividad y seguridad, al tiempo que mejora la sostenibilidad del tratamiento con biológicos en asma grave. Sin embargo, es necesario continuar esta línea de investigación para confirmar los resultados y establecer protocolos de individualización de dosis en la práctica clínica habitual.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral nos han permitido obtener las siguientes conclusiones:

Primera. El ensayo clínico OPT-OMA-ASTHMA demuestra que la reducción escalonada de la dosis de omalizumab, ya sea del 25% o del 50% mensual, basada en criterios clínicos y biomarcadores, permite optimizar la posología sin provocar pérdida de efectividad. La reducción del 50% mostró ser la estrategia más eficiente.

Segunda. Las concentraciones plasmáticas de omalizumab muestran una notable variabilidad interindividual. Los pacientes con dosis altas presentan concentraciones plasmáticas especialmente elevadas. Tras la disminución de dosis, todos mantienen una estabilidad dentro de un determinado rango.

Tercera. La reducción de la dosis de omalizumab permitió un ahorro medio anual por paciente de 7.522 € en el coste sanitario total, desde el inicio hasta el final del estudio, sin pérdida de efectividad. Estos hallazgos sugieren que la optimización de la dosis puede contribuir de manera significativa a la sostenibilidad del tratamiento de una enfermedad crónica como el asma grave no controlada.

Cuarta. El desarrollo y validación del inmunoensayo ELISA no se llegó a alcanzar ni en benralizumab ni en mepolizumab. El kit comercial de benralizumab tampoco determinó niveles plasmáticos con una suficiente reproducibilidad para ser aplicado en la práctica clínica.

8. LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

A lo largo de la introducción, se ha presentado una base suficiente de evidencia publicada y, en el desarrollo de esta tesis, se han incorporado datos originales procedentes de un ensayo clínico realizado en nuestro ámbito. En conjunto, estos resultados evidencian que el ajuste individualizado y la optimización del tratamiento, en función de la gravedad de la enfermedad y de las características específicas de cada paciente, constituyen un ámbito de investigación en expansión y de especial relevancia clínica para avanzar hacia estrategias terapéuticas más eficientes.

En este marco, se plantean como líneas de investigación futura las siguientes:

- **Cuantificación de biomarcadores:** determinar los niveles de IgE libre en los pacientes incluidos y analizar su evolución en relación con la dosis de omalizumab administrada y sus concentraciones plasmáticas.
- **Transferencia a la práctica clínica:** implementar el protocolo de reducción escalonada de dosis de omalizumab en unidades de asma de distintos hospitales, con la correspondiente adaptación a sus protocolos de seguimiento (número de visitas, analíticas, espirometrías, etc.).
- **Consolidación farmacocinética:** obtener concentraciones plasmáticas valle en pacientes con más de un año de tratamiento con omalizumab, con el fin de consolidar la relación entre dosis mensual, concentración plasmática e IgE libre.
- **Optimización posológica:** ampliar el estudio mediante un diseño con tres ramas comparativas:
 1. Reducción progresiva hasta un 75 %.
 2. Reducción del 75 % seguida de suspensión a los seis meses.
 3. Mantenimiento de la dosis con prolongación del intervalo hasta seis semanas.
- **Aplicación a otros fármacos biológicos:** extender la aplicación del protocolo OPT-OMA-ASTHMA a otros anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento del asma, especialmente con dupilumab.
- **Optimización metodológica:** validar y perfeccionar la técnica ELISA para benralizumab mediante el uso de anticuerpos específicos comerciales (de captura y de detección).
- **Ampliación tecnológica:** trasladar la metodología a otros biológicos indicados en el tratamiento del asma grave.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.5. [Internet]. Madrid; 2025.
2. Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. *Front Immunol*. 2020 Jun 18;11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01134
3. WHO. Asthma: key facts [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 21].
4. Asthma and Allergy Foundation of America. The Most Challenging Places to Live with Asthma [Internet]. Asthma Capitals. 2024.
5. Khan AH, Gouia I, Jacob-Nara J, Kamat S, Jaffe D, Mackie D, et al. Prevalence and burden of asthma in five European countries: A retrospective cross-sectional study. *BMJ Open*. 2025;15(5):1–13. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-085175
6. Mora T, Sánchez-Collado I, Mullol J, Ribó P, Muñoz-Cano R, Valero A. Prevalence of asthma in Catalonia (Spain): a retrospective, large-scale population-based study. *J Investig Allergy Clin Immunol*. 2023;34(4):303–12. DOI: 10.18176/jiaci.0903
7. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020;157(4):790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053
8. Pilette C, Canonica GW, Chaudhuri R, Chupp G, Lee FEH, Lee JK, et al. REALITI-A Study: Real-World Oral Corticosteroid-Sparing Effect of Mepolizumab in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2022;10(10):2646–56. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.05.042
9. 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(2):97–105. DOI: 10.18176/jiaci.0871
10. Scelo G, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, Murray R, Martin N, et al. Analysis of comorbidities and multimorbidity in adult patients in the International Severe Asthma Registry. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2024;132(1):42–53. DOI: 10.1016/j.anai.2023.08.021
11. Russell RJ, Boulet LP, Brightling CE, Pavord ID, Porsbjerg C, Dorscheid D, et al. The airway epithelium: an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 2024;63(4). DOI: 10.1183/13993003.01397-2023
12. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386(2):157–71. DOI: 10.1056/nejmra2032506
13. Ricciardolo FLM, Guida G, Bertolini F, Di Stefano A, Carrierio V. Phenotype overlap in the

9. BIBLIOGRAFÍA

- natural history of asthma. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2023;32(168). DOI: 10.1183/16000617.0201-2022
14. Varricchi G, Brightling CE, Grainge C, Lambrecht BN, Chanez P. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur Respir J* [Internet]. 2024;63(4). DOI: 10.1183/13993003.01619-2023
 15. Gauvreau GM, Bergeron C, Boulet LP, Cockcroft DW, Côté A, Davis BE, et al. Sounding the alarms—The role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2023;78(2):402–17. DOI: 10.1111/all.15609
 16. Hamada K, Oishi K, Murata Y, Hirano T, Matsunaga K. Feasibility of discontinuing biologics in severe asthma: An algorithmic approach. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1463–71. DOI: 10.2147/JAA.S340684
 17. Bernstein JA, Llanos JP, Hunter G, Martin N, Ambrose CS. Efficacy of Biologics in Patients with Allergic Severe Asthma, Overall and by Blood Eosinophil Count: A Literature Review. *Adv Ther* [Internet]. 2023;40(11):4721–40. DOI: 10.1007/s12325-023-02647-2
 18. Novosad J, Krčmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: Where do we stand today? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:1–15. DOI: 10.1177/2058738420942386
 19. Plattner K, Bachmann MF, Vogel M. On the complexity of IgE: The role of structural flexibility and glycosylation for binding its receptors. *Front Allergy*. 2023;4(March):21–5. DOI: 10.3389/falgy.2023.1117611
 20. Galli Stephen J, Mindy T, M PA. The development of allergic inflammation. *Nature* [Internet]. 2008;454(July):445–54. DOI: 10.1038/nature07204.The
 21. Hussain M, Liu G. Eosinophilic Asthma: Pathophysiology and Therapeutic Horizons. *Cells*. 2024;13(5). DOI: 10.3390/cells13050384
 22. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M. The Role of IgE-Receptors in IgE-Dependent Airway Smooth Muscle Cell Remodelling. *PLoS One*. 2013 Feb 14;8(2). DOI: 10.1371/journal.pone.0056015
 23. Bachert C, Luong AU, Gevaert P, Mullol J, Smith SG, Silver J, et al. The Unified Airway Hypothesis: Evidence From Specific Intervention With Anti-IL-5 Biologic Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2023;11(9):2630–41. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.011
 24. Buchheit KM, Shaw D, Chupp G, Lehtimäki L, Heffler E, Finney-Hayward T, et al. Interleukin-5 as a pleiotropic cytokine orchestrating airway type 2 inflammation: Effects on and beyond eosinophils. Vol. 79, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024. p.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 2662–79. DOI: 10.1111/all.16303
25. Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(7):2680-2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059
 26. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions: Similarities, differences, and misconceptions. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2022;129(2):169–80. DOI: 10.1016/j.anai.2022.02.021
 27. Fahy J V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. DOI: 10.1038/nri3786
 28. Kamath A V. Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies. Vols. 21–22, *Drug Discovery Today: Technologies*. The Author(s); 2016. p. 75–83. DOI: 10.1016/j.ddtec.2016.09.004
 29. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Monoclonal antibodies for severe asthma: Pharmacokinetic profiles. *Respir Med*. 2019;153(March):3–13. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.05.005
 30. Bakakos A, Anagnostopoulos N, Bakakos P. Eosinophils and T2 inflammation in severe asthma. *Explor Asthma Allergy* [Internet]. 2024;2(5):399–409. DOI: 10.37349/ea.2024.00053
 31. Jackson DJ, Wechsler ME, Brusselle G, Buhl R. Targeting the IL-5 pathway in eosinophilic asthma: A comparison of anti-IL-5 versus anti-IL-5 receptor agents. Vol. 79, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024. p. 2943–52. DOI: 10.1111/all.16346
 32. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respir Arch*. 2022;4(3):100192. DOI: 10.1016/j.opresp.2022.100192
 33. GINA. Global Initiative for Asthma. Asthma management and prevention for adults, adolescents and children 6-11 years (2024). A summary guide for healthcare providers. [Internet]. 2024.
 34. D'Aiuto V, Mormile I, Granata F, Romano A, Della Casa F, Mignogna G, et al. Eosinophil-Driven vs. Eosinophil-Associated Severe Asthma: Practical Implications for Target Treatment. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4). DOI: 10.3390/ijms26041729

9. BIBLIOGRAFÍA

35. Wang K, Stonham C, Rutherford C, Pavord ID. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO): the future of asthma care? *Br J Gen Pract.* 2023;73(December):565–8. DOI: 10.3399/bjgp23X735813
36. Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(5):635–45. DOI: 10.1055/s-0042-1743290
37. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602–15. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
38. Guida G, Bertolini F, Carriero V, Levra S, Sprio AE, Sciolla M, et al. Reliability of Total Serum IgE Levels to Define Type 2 High and Low Asthma Phenotypes. *J Clin Med.* 2023;12(17). DOI: 10.3390/jcm12175447
39. Frøssing L, Silberbrandt A, Von Bülow A, Backer V, Porsbjerg C. The Prevalence of Subtypes of Type 2 Inflammation in an Unselected Population of Patients with Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet].* 2021;9(3):1267–75. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.051
40. Naumova V, Beltyukov E, Niespodziana K, Errhalt P, Valenta R, Karaulov A, et al. Cumulative IgE-levels specific for respiratory allergens as biomarker to predict efficacy of anti-IgE-based treatment of severe asthma. *Front Immunol.* 2022;13(September):1–13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.941492
41. Global Initiative for Asthma. Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adult patients. [Internet]. *Gina.* 2023. p. 1–35.
42. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Marvel J, Barrett YC, Fuhlbrigge AL. Association Between Pulmonary Function and Asthma Symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract [Internet].* 2019;7(7):2319–25. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.019
43. Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, Fouka E, Papakosta D, et al. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. *J Pers Med.* 2022;12(7). DOI: 10.3390/jpm12071093
44. Celis-Preciado CA, Lachapelle P, Couillard S. Exhaled nitric oxide (FeNO): Bridging a knowledge gap in asthma diagnosis and treatment. *Clin Exp Allergy.* 2023;53(8):791–3. DOI: 10.1111/cea.14374
45. Mailhot-Larouche S, Celis-Preciado C, Heaney LG, Couillard S. Identifying super-responders: A review of the road to asthma remission. *Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet].* 2025;134(1):31–45. DOI: 10.1016/j.anai.2024.09.023

9. BIBLIOGRAFÍA

46. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission- what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* [Internet]. 2022;60(5). DOI: 10.1183/13993003.02583-2021
47. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;145(3):757–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006
48. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2024.
49. Alvarez F, Blanco M, Casas F, Plaza V, González F, Carretero J, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respir Arch*. 2025;(3). DOI: 10.1016/j.opresp.2025.100486
50. 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). DOI: 10.3390/jcm12082900
51. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020;11(November):1–11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603312
52. Chen W, Tran TN, Sadatsafavi M, Murray R, Wong NCB, Ali N, et al. Impact of Initiating Biologics in Patients With Severe Asthma on Long-Term Oral Corticosteroids or Frequent Rescue Steroids (GLITTER): Data From the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2732–47. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.044
53. Scioscia G, Nolasco S, Campisi R, Quarato CMI, Caruso C, Pelaia C, et al. Switching Biological Therapies in Severe Asthma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):1–18. DOI: 10.3390/ijms24119563
54. AEMPS. Xolair 75 mg jeringa, Ficha técnica [Internet]. 2005.
55. AEMPS. Fasenra 30 mg pluma, Ficha técnica [Internet]. 2018 [cited 2025 Jan 24].
56. AEMPS. Nucala 100 mg pluma, Ficha técnica [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 24].
57. AEMPS. Cinqaero 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión, Ficha técnica [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos. 2016.
58. AEMPS. Dupixent 300 mg pluma, Ficha técnica [Internet]. 2017.
59. AEMPS. Tezspire 210 mg pluma, Ficha técnica [Internet]. 2022.
60. Rogers L, Jesenak M, Bjermer L, Hanania NA, Seys SF, Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir*

9. BIBLIOGRAFÍA

- Med [Internet]. 2023;218(August):107414. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107414
61. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Stanziola AA, Calabrese C, et al. Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes. *Biomedicines*. 2022;10(5):1–18. DOI: 10.3390/biomedicines10051064
 62. Ojanguren Arranz I, Quirce S, Bobolea I, Pérez de Llano L, Del Pozo V. Phenotyping Asthma Exacerbations: One Step Further in the Management of Severe Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2025;35(1):1–11. DOI: 10.18176/jiaci.1043
 63. Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, Martínez Moragón E, Banas Conejero D, Sánchez Herrero MG, et al. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs*. 2021;81(15):1763–74. DOI: 10.1007/s40265-021-01597-9
 64. Padilla-Galo A, Moya Carmona I, Ausín P, Carazo Fernández L, García-Moguel I, Velasco-Garrido JL, et al. Achieving clinical outcomes with benralizumab in severe eosinophilic asthma patients in a real-world setting: orbe II study. *Respir Res*. 2023;24(1):1–14. DOI: 10.1186/s12931-023-02539-7
 65. Rabe KF, FitzGerald JM, Bateman ED, Castro M, Pavord ID, Maspero JF, et al. Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2022;10(11):2916–2924.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.06.036
 66. Couillard S, Jackson DJ, Pavord ID, Wechsler ME. How I do it. Choosing the right biologic for the right patient with severe asthma. *Chest* [Internet]. 2024;167(2):330–42. DOI: 10.1016/j.chest.2024.08.045
 67. Pérez de Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J, Martínez-Moragón E, Olaguibel JM, Plaza V, et al. Response to Monoclonal Antibodies in Asthma: Definitions, Potential Reasons for Failure, and Therapeutic Options for Suboptimal Response. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(1):1–13. DOI: 10.18176/jiaci.0857
 68. Casas-Maldonado F, Baynova K, Soto-Campos G, González-Barcala F, Blanco Aparicio M, González Ramírez A et al. EXACTO scale: multidimensional tool for assessing the response to treatment with monoclonal antibodies in severe uncontrolled asthma. *EACCI hybrid Congres*.
 69. Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, et al. 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(7):2725–31. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.01.033

9. BIBLIOGRAFÍA

70. Gates J, Haris F, Cefaloni F, Khooshemehri P, Green L, Fernandes M, et al. Clinical and Biological Remission With Tezepelumab: The Real-World Response in Severe Uncontrolled Asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2025;1669–76. DOI: 10.1111/all.16590
71. Blaiss M, Bleecker ER, Jacob-Nara J, Nair R, Duh MS, Wang Z, et al. Real-world effectiveness of dupilumab in patients with asthma: Findings from the US ADVANTAGE study. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2024;132(4):463-468.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2023.11.006
72. Lugogo NL, Akuthota P, Sumino K, Mathur SK, Burnette AF, Lindsley AW, et al. Effectiveness and Safety of Tezepelumab in a Diverse Population of US Patients with Severe Asthma: Initial Results of the PASSAGE Study. *Adv Ther*. 2025;42(7):3334–53. DOI: 10.1007/s12325-025-03231-6
73. Villamañán E, Laorden D, Granda P, Sobrino C, De Andrés S, Carpio C, et al. Current Biologic Therapies for Severe Asthma and Real-World Data: Are Expectations Being Met? *J Clin Med*. 2024;13(23). DOI: 10.3390/jcm13237152
74. Mukherjee M, Forero DF, Tran S, Boulay ME, Bertrand M, Bhalla A, et al. Suboptimal treatment response to anti-IL-5 monoclonal antibodies in severe eosinophilic asthmatics with airway autoimmune phenomena. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(4). DOI: 10.1183/13993003.00117-2020
75. 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):1965–70. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202203-251PS
76. Hočevár A, Kopač P, Rotar Ž, Novljan MP, Škrgat S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis evolution during severe eosinophilic asthma treatment with benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(7):2448–9. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.006
77. Jackson K, Bahna SL. Hypersensitivity and adverse reactions to biologics for asthma and allergic diseases [Internet]. Vol. 16, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor & Francis; 2020. 311–319 p. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1724089
78. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma: A delphi study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):871–81. DOI: 10.1164/rccm.202007-2721OC
79. Chaemsupaphan T, Leong RW, Vande Casteele N, Seow CH. Review article: Optimisation of biologic (monoclonal antibody) therapeutic response in inflammatory bowel disease. Vol. 60, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2024. p. 1234–43. DOI: 10.1111/apt.18228
80. Numata T, Araya J, Miyagawa H, Okuda K, Fujita Y, Utsumi H, et al. Effectiveness of

9. BIBLIOGRAFÍA

- switching biologics for severe asthma patients in Japan: A single-center retrospective study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:609–18. DOI: 10.2147/JAA.S311975
81. Otten J, van der Lans R, de Corso E, Dziadziulia kanstantsin, Hilvering B, Weersink E, et al. Evaluation of switching or simultaneous use of biologic treatment in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and severe asthma. Considerations in clinical decision making. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2023;19(8):1041–9. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2218617
82. Mukherjee M, Paramo FA, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, Lavigne N, et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab. 2018;197(1):38–46. DOI: 10.1164/rccm.201707-1323OC
83. Seluk L, Davis AE, Rhoads S, Wechsler ME. Novel asthma treatments: Advancing beyond approved novel step-up therapies for asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2025;134(1):9–18. DOI: 10.1016/j.anai.2024.09.016
84. Seluk L, Davis AE, Rhoads S, Wechsler ME. Novel asthma treatments Advancing beyond approved novel step-up therapies for asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2025;134(1):9–18. DOI: 10.1016/j.anai.2024.09.016
85. Gyawali B, Georas SN, Khurana S. Biologics in severe asthma: a state-of-the-art review. *Eur Respir Rev*. 2025;34(175). DOI: 10.1183/16000617.0088-2024
86. Jeffery MM, Inselman JW, Maddux JT, Lam RW, Shah ND, Rank MA. Asthma Patients Who Stop Asthma Biologics Have a Similar Risk of Asthma Exacerbations as Those Who Continue Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(7):2742-2750.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.031
87. van der Lans RJL, Otten JJ, Adriaensen GFJPM, Hoven DR, Benoist LB, Fokkens WJ, et al. Two-year results of tapered dupilumab for CRSwNP demonstrates enduring efficacy established in the first 6 months. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2023;78(10):2684–97. DOI: 10.1111/all.15796
88. Romero-Jimenez RM, Escudero-Vilaplana V, Baniandres Rodriguez O, Garcia-Gonzalez X, Sanjurjo Saez M. Efficiency of biological therapies in patients with moderate to severe psoriasis: Impact of a pharmacotherapeutic protocol. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(3):198–202. DOI: 10.3109/09546634.2015.1088127
89. Atalay S, Berends SE, Groenewoud HMM, Mathot RAA, Njoo DM, Mommers JM, et al. Serum drug levels and anti-drug antibodies in the context of dose tapering by interval prolongation of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis patients: results of the CONDOR trial. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2680–4. DOI: 10.1080/09546634.2022.2043546

9. BIBLIOGRAFÍA

90. Chen Y, Wang L, Xie J. Combining Dual Biologics Therapy for Severe Asthma: A Series of Ten Cases. *J Asthma Allergy*. 2025;18(April):507–17. DOI: 10.2147/JAA.S507008
91. Bakakos A, Anagnostopoulos N, Bakakos P. Eosinophils and T2 inflammation in severe asthma. *Explor Asthma Allergy*. 2024;2(5):399–409. DOI: 10.37349/ea.2024.00053
92. Carriera L, Fantò M, Martini A, D'Abramo A, Puzio G, Scaramozzino MU, et al. Combination of Biological Therapy in Severe Asthma: Where We Are? *J Pers Med*. 2023;13(11). DOI: 10.3390/jpm13111594
93. Anderson WC, Szeffler SJ. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of biologic therapy for asthma: To biologic or not to biologic? *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2019;122(4):367–72. DOI: 10.1016/j.anai.2019.01.018
94. Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma*. 2019;56(8):861–71. DOI: 10.1080/02770903.2018.1499035
95. Casas-Maldonado F, Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Domingo-Ribas C, Cisneros-Serrano C, Soto-Campos G, et al. Monoclonal antibody treatment for severe uncontrolled asthma in Spain: analytical map. *J Asthma [Internet]*. 2022;59(10):1997–2007. DOI: 10.1080/02770903.2021.1978483
96. Davis JD , Deng R , Boswell CA, Zhang Y , Li J , Fielder P , Joshi A and KMS. Monoclonal Antibodies: From Structure to Therapeutic Application. Crommelin DJA, Sindelar RD MB, editor. *Pharmaceutical Biotechnology*. Springer; 2019. 151–190 p. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_8
97. The Antibody Society. Therapeutic Antibodies Database- Results [Internet] [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 12].
98. Gklinos P, Papadopoulou M, Stanulovic V, Mitsikostas DD, Papadopoulos D. Monoclonal antibodies as neurological therapeutics. *Pharmaceutics*. 2021;14(2):1–31. DOI: 10.3390/ph14020092
99. Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B. *Pharmaceutical biotechnology: Fundamentals and applications*, Fourth edition. *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*, Fourth Edition. 2013. 1–544 p. DOI: 10.1007/978-1-4614-6486-0
100. Lyu X, Zhao Q, Hui J, Wang T, Lin M, Wang K, et al. The global landscape of approved antibody therapies. *Antib Ther*. 2022;5(4):233–57. DOI: 10.1093/abt/tbac021
101. Lodge J, Kajtar L, Duxbury R, Hall D, Burley GA, Cordy J, et al. Quantifying antibody binding: techniques and therapeutic implications. *MAbs*. 2025;17(1). DOI:

9. BIBLIOGRAFÍA

- 10.1080/19420862.2025.2459795
102. Davis JD, Bravo Padros M, Conrado DJ, Ganguly S, Guan X, Hassan HE, et al. Subcutaneous Administration of Monoclonal Antibodies: Pharmacology, Delivery, Immunogenicity, and Learnings From Applications to Clinical Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;115(3):422–39. DOI: 10.1002/cpt.3150
 103. Strik AS, Wang YMC, Ruff LE, Yashar W, Messmer BT, Mould DR. Individualized Dosing of Therapeutic Monoclonal Antibodies—a Changing Treatment Paradigm? *AAPS J.* 2018;20(6). DOI: 10.1208/s12248-018-0257-y
 104. Meibohm B. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Peptide and Protein Therapeutics. *Pharmaceutical Biotechnology.* 2013. 101–131 p. DOI: 10.1007/978-1-4614-6486-0
 105. Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(10):633–59. DOI: 10.2165/11535960-000000000-00000
 106. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Vol. 93, *Journal of Pharmaceutical Sciences.* John Wiley and Sons Inc.; 2004. p. 2645–68. DOI: 10.1002/jps.20178
 107. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5(SUPPL. 1):37–47. DOI: 10.1517/14712598.5.1.S37
 108. Baldwin WM, Valujskikh A, Fairchild RL. The neonatal Fc receptor: Key to homeostatic control of IgG and IgG-related biopharmaceuticals. *Am J Transplant [Internet].* 2019;19(7):1881–7. DOI: 10.1111/ajt.15366
 109. Temrikar ZH, Suryawanshi S, Meibohm B. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology of Monoclonal Antibodies in Pediatric Patients. *Pediatr Drugs.* 2020;22(2):199–216. DOI: 10.1007/s40272-020-00382-7
 110. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins. Ema. 2007.
 111. Lowe, P.J., Tannenbaum, S., Wu, K., Lloyd, P. and Sims J. On Setting the First Dose in Man Quantitating Biotherapeutic Drug-Target Binding through Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;106:195–209. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00513.x>
 112. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov [Internet].* 2010;9(4):325–38. DOI: 10.1038/nrd3003

9. BIBLIOGRAFÍA

113. Kremenevski I, Sander O, Sticherling M, Raithel M. Paradoxical Reactions to Biologicals in Chronic Inflammatory Systemic Diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(6):88–95. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0067
114. Chao Y, Visintini S. Biologics Dose Escalation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2018.
115. Cutroneo PM, Arzenton E, Furci F, Scapini F, Bulzomì M, Luxi N, et al. Safety of Biological Therapies for Severe Asthma: An Analysis of Suspected Adverse Reactions Reported in the WHO Pharmacovigilance Database. *BioDrugs* [Internet]. 2024;38(3):425–48. DOI: 10.1007/s40259-024-00653-6
116. Picard M, Galvão VR. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):600–9. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.001
117. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;142(1):159-170.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.018
118. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017;31(4):299–316. DOI: 10.1007/s40259-017-0231-8
119. Chen ML, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(5):1475-1484.e20. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.12.046
120. DrugBank. Omalizumab (DB00043) [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 23].
121. Davies AM, Allan EG, Keeble AH, Delgado J, Cossins BP, Mitropoulou AN, et al. Allosteric mechanism of action of the therapeutic anti-IgE antibody omalizumab. *J Biol Chem.* 2017;292(24):9975–87. DOI: 10.1074/jbc.M117.776476
122. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1–16. DOI: 10.1177/1753466618810192
123. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. Vol. 69, *Allergology International*. Elsevier B.V; 2020. p. 167–77. DOI: 10.1016/j.alit.2020.01.004
124. Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *Br J Clin Pharmacol.*

9. BIBLIOGRAFÍA

- 2007;63(5):548–61. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02803.x
125. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):61–76. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03401.x
 126. Chan MA, Gigliotti NM, Dotson AL, Rosenwasser LJ. Omalizumab may decrease IgE synthesis by targeting membrane IgE+ human B cells. *Clin Transl Allergy* [Internet]. 2013;3(1):1–8. DOI: 10.1186/2045-7022-3-29
 127. Ghazi A TA and CW. Benralizumab -a humanized mAb to IL-5R with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity- a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(1):113–8. DOI: 10.1517/14712598.2012.642359.Benralizumab
 128. Lowe PJ, Georgiou P, Canvin J. Revision of omalizumab dosing table for dosing every 4 instead of 2 weeks for specific ranges of bodyweight and baseline IgE. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015;71(1):68–77. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.12.002
 129. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009;123(1):107-113.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.050
 130. Kroes JA, Zielhuis SW, van der Meer AN, de Jong K, van Roon EN, ten Brinke A. Optimizing omalizumab dosing in severe asthma—the exploration of therapeutic drug monitoring [Internet]. Vol. 9, *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. The Authors; 2021. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.013
 131. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):110–21. DOI: 10.1016/S0091-6749(97)70202-1
 132. Guo G, You X, Wu W, Chen J, Ke M, Lin R, et al. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Omalizumab to Predict the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Pediatric Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(3):724–34. DOI: 10.1002/cpt.2815
 133. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2005;60(3):309–16. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x
 134. Pelaia C, Calabrese C, Barbuto S, Busceti MT, Preianò M, Gallelli L, et al. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: Results of a 5-YEAR

9. BIBLIOGRAFÍA

- single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;54(October 2018):25–30. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.11.002
135. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;51(5):1–11. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017
136. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019;7(1):156-164.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.043
137. DrugBank. Benralizumab (DB12023) [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 23].
138. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2017;13(9):1007–13. DOI: 10.1080/17425255.2017.1359253
139. Wang B, Yan L, Yao Z, Roskos LK. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Benralizumab in Healthy Volunteers and Patients with Asthma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(4):249–57. DOI: 10.1002/psp4.12160
140. Chia YL, Yan L, Yu B, Wang B, Barker P, Goldman M, et al. Relationship Between Benralizumab Exposure and Efficacy for Patients With Severe Eosinophilic Asthma. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(2):383–90. DOI: 10.1002/cpt.1371
141. Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(12):4381-4392.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.058
142. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(6):1344-1353.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.004
143. Ministerio de Sanidad SS e I. BIFIMED (Buscador del Ministerio de Sanidad. [cited 2025 Jul 27]. Información sobre la financiación de Benralizumab (CN 726705).
144. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. 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*. 2016;388(10056):2115–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1

9. BIBLIOGRAFÍA

145. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448–58. DOI: 10.1056/nejmoa1703501
146. Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. Vol. 50, *Clinical Pharmacokinetics*. 2011. p. 215–27. DOI: 10.2165/11584340-000000000-00000
147. Sardon-Prado O, Diaz-Garcia C, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Severe Asthma and Biological Therapies: Now and the Future. *J Clin Med*. 2023;12(18). DOI: 10.3390/jcm12185846
148. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*. 2019;10(December). DOI: 10.3389/fphys.2019.01514
149. Roufosse F. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Front Med*. 2018;5(APR). DOI: 10.3389/fmed.2018.00049
150. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198–207. DOI: 10.1056/nejmoa1403290
151. Deeks ED. Mepolizumab : A Review in Eosinophilic Asthma. *BioDrugs*. 2016;30(4):361–70. DOI: 10.1007/s40259-016-0182-5
152. Pouliquen IJ, Kornmann O, Barton S V., Price JA, Ortega HG. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of Mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(12):1015–27. DOI: 10.5414/CP202446
153. Tsukamoto N, Takahashi N, Itoh H, Pouliquen I. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab , an Anti – Interleukin 5 Monoclonal Antibody , in Healthy Japanese Male Subjects. 2016;(January 2015). DOI: 10.1002/cpdd.205
154. Flood-page P, Swenson C, Faierman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Moderate Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(19):1062–71. DOI: 10.1164/rccm.200701-085OC
155. Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(4):215–27.
156. Kallur L, Gonzalez-estrada A, Eidelman F, Dimov V. Pharmacokinetic drug evaluation of

9. BIBLIOGRAFÍA

- mepolizumab for the treatment of severe asthma associated with persistent eosinophilic inflammation in adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2017;0(0). DOI: 10.1080/17425255.2017.1406919
157. Ministerio de Sanidad. Nucala 100 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 27].
 158. Bel E, Wenzel S, Thompson P, Prazma C, Keene O, Yancey S, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291
 159. Oude Munnink T, Henstra MJ, Segerink LI, Movig KLL, Brummelhuis-Visser P. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies in inflammatory and malignant disease: Translating TNF- α experience to oncology. Vol. 99, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2016. p. 419–31. DOI: 10.1002/cpt.211
 160. Datta-Mannan A. Mechanisms influencing the pharmacokinetics and disposition of monoclonal antibodies and peptides. *Drug Metab Dispos* [Internet]. 2019;47(10):1100–10. DOI: 10.1124/dmd.119.086488
 161. Bai S, Jorga K, Xin Y, Jin D, Zheng Y, Damico-Beyer LA, et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(2):119–35. DOI: 10.2165/11596370-000000000-00000
 162. Wang DD, Shuzhong Zhang, Hong Zhao, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(9):1012–24. DOI: 10.1177/0091270009337512
 163. Tzenios N, Tazanios ME, Chahine M. Variable vs. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *Public Heal Med Res* [Internet]. 2022;7(10):1–7. DOI: 10.4172/2572
 164. Spekhorst LS, Bakker D, Drylewicz J, Rispens T, Loeff F, Boesjes CM, et al. Patient-centered dupilumab dosing regimen leads to successful dose reduction in persistently controlled atopic dermatitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;77(11):3398–407. DOI: 10.1111/all.15439
 165. Tawfik SM, Tang F. Indication-Specific Dosing and Dose-Evaluation Strategies in New Indications for Non-Oncology Monoclonal Antibodies. *J Clin Pharmacol*. 2025;1–14. DOI: 10.1002/jcph.70000
 166. Chen C, Garcia Z, Chen D, Liu H, Trelstad P. Cost and supply considerations for antibody therapeutics. *MAbs* [Internet]. 2025;17(1). DOI: 10.1080/19420862.2025.2451789
 167. Benouni S, Sheinkopf LE, Do LT, Rafi A KR. Extended Omalizumab Dosage Intervals and

9. BIBLIOGRAFÍA

- Efficacy [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2). DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.034
168. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Martin-Mola E, Buch MH, et al. Sustained Remission with Etanercept Tapering in Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1781–92. DOI: 10.1056/nejmoa1316133
169. Sánchez-Hernández JG, Rebollo N, Martín-Suarez A, Calvo MV, Muñoz F. A 3-year prospective study of a multidisciplinary early proactive therapeutic drug monitoring programme of infliximab treatments in inflammatory bowel disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1165–75. DOI: 10.1111/bcp.14229
170. Lee N, Rhee S jin, Koo SM, Kim SW, Lee GE, Yie YA, et al. Navigating Recent Changes in Dosing Information: Dynamics of FDA-Approved Monoclonal Antibodies in Post-Marketing Realities. Vol. 18, *Clinical and Translational Science*. 2025. DOI: 10.1111/cts.70125
171. Meyer MK, Andersen M, Ring T, Andersen GN, Ehlers LH, Rasmussen C, et al. Personalized rheumatic medicine through dose reduction reduces the cost of biological treatment—a retrospective intervention analysis. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(5):398–407. DOI: 10.1080/03009742.2019.1585940
172. Eter N, Singh RP, Abreu F, Asik K, Basu K, Baumas C, et al. YOSEMITE and RHINE: Phase 3 Randomized Clinical Trials of Faricimab for Diabetic Macular Edema: Study Design and Rationale. *Ophthalmol Sci [Internet]*. 2022;2(1):100111. DOI: 10.1016/j.xops.2021.100111
173. Chapman TP, Gomes CF, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. De-escalation of immunomodulator and biological therapy in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):63–79. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30186-4
174. Uhrenholt L, Schlemmer A, Hauge E margrethe, Christensen R, Dreyer L, Suarez-almazor ME, et al. Dosage reduction and discontinuation of biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis , psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis : protocol for a pragmatic , randomised controlled trial (the BIOlogical Dose. *BMJ Open*. 2019;9(7):e028517. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028517
175. van der Schoot LS, van den Reek JMPA, Grine L, Schots L, Kievit W, Lambert JLW, et al. Dose reduction of the new generation biologics (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: study protocol for an international, pragmatic, multicenter, randomized, controlled, non-inferiority study—the BeNeBio study. *Trials*. 2021;22(1):1–13. DOI: 10.1186/s13063-021-05681-z
176. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: The RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787–95. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307249
177. Curry BA, Sanfilippo PG, Chan S, Hewitt AW, Verma N. Clinical Outcomes of a Treat and

9. BIBLIOGRAFÍA

- Extend Regimen with Intravitreal Aflibercept Injections in Patients with Diabetic Macular Edema: Experience in Clinical Practice. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(1):87–101. DOI: 10.1007/s40123-019-00224-x
178. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52(SUPPL. 1):5–9. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2001.00770.x
179. Papamichael K, Stocco G, Ruiz A. Challenges in Therapeutic Drug Monitoring : Optimizing Biological Treatments in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases. 2023;45(5):579–90.
180. Imamura CK. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies: Applicability based on their pharmacokinetic properties. *Drug Metab Pharmacokinet [Internet].* 2019;34(1):14–8. DOI: 10.1016/j.dmpk.2018.11.003
181. Alhaji M, Farhana A. Enzyme Linked Immunosorbent Assay. In: StatPearls [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 15].
182. Darrouzain F, Bian S, Desvignes C, Bris C, Watier H, Paintaud G, et al. Immunoassays for Measuring Serum Concentrations of Monoclonal Antibodies and Anti-biopharmaceutical Antibodies in Patients. *Ther Drug Monit.* 2017;39(4):316–21. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000419
183. Domínguez M, Moreno I, Toraño A. Quantitation of monoclonal antibody by capture ELISA based on initial enzyme activity rate. *J Immunol Methods.* 2019;474(January). DOI: 10.1016/j.jim.2019.112645
184. Franca R, Curci D, Lucafò M, Decorti G, Stocco G. Therapeutic drug monitoring to improve outcome of anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet].* 2019;15(7):527–39. DOI: 10.1080/17425255.2019.1630378
185. Ogrič M, Žigon P, Drobne D, Štabuc B, Sodin-Semrl S, Čučnik S, et al. Routinely utilized in-house assays for infliximab, adalimumab and their anti-drug antibody levels. *Immunol Res.* 2018;66(6):726–36. DOI: 10.1007/s12026-018-9050-3
186. Zheng Y, Abuqayyas L, Quartino A, Guan Y, Gao Y, Liu L, et al. Population Pharmacokinetic Modeling and Exposure–Efficacy and Body Weight–Response Analyses for Tezepelumab in Patients With Severe, Uncontrolled Asthma. *J Clin Pharmacol.* 2024;64(8):908–21. DOI: 10.1002/jcph.2433
187. Thomas VA, Balthasar JP. Understanding inter-individual variability in monoclonal antibody disposition. *Antibodies.* 2019;8(4):1–48. DOI: 10.3390/antib8040056
188. Hirten RP, Lakatos PL, Halfvarson J, Colombel JF. A User’s Guide to De-escalating

9. BIBLIOGRAFÍA

- Immunomodulator and Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1336–45. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.12.019
189. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, Pascual-Salcedo D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Adv Appl*. 2017;9:101–11. DOI: 10.2147/CPAA.S138414
190. Bio-technie. ELISA guide: Everything you need to perform your ELISA experiments Everything you need to perform your ELISA experiments. *abcam*. 2018;30.
191. Hernández CA, Pérez-Bernal M, Abreu D, Valdivia O, Delgado M, Dorta D, et al. Step-by-step full factorial design to optimize a quantitative sandwich ELISA. *Anal Biochem*. 2023;674(June). DOI: 10.1016/j.ab.2023.115195
192. Andreasson U, Perret-Liaudet A, van Waalwijk van Doorn LJC, Blennow K, Chiasserini D, Engelborghs S, et al. A practical guide to immunoassay method validation. *Front Neurol*. 2015;6(Aug):1–8. DOI: 10.3389/fneur.2015.00179
193. Desilva B, Smith W, Weiner R, Kelley M, Smolec JM, Lee B, et al. Recommendations for the Bioanalytical Method Validation of Ligand-binding Assays to Support Pharmacokinetic Assessments of Macromolecules. *Pharm Res*. 2003;20(11):1885–900. DOI: 10.1023/B:PHAM.0000003390.51761.3d
194. U.S. Food and Drug Administration. Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry [Internet]. Silver Spring (MD): FDA. 2018.
195. Little DHW, Tabatabavakili S, Shaffer SR, Nguyen GC, Weizman A V., Targownik LE. Effectiveness of Dose De-escalation of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(11):1768–74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000783
196. Ehrenberg R, Griffith J, Theigs C MB. Dose Escalation Assessment Among Targeted Immunomodulators in the Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(6):758–65. DOI: 10.18553/jmcp.2020.19388
197. Tanaka Y, Smolen JS, Jones H, Szumski A, Marshall L, Emery P. The effect of deep or sustained remission on maintenance of remission after dose reduction or withdrawal of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):1–16. DOI: 10.1186/s13075-019-1937-4
198. Bouman CAM, Van Herwaarden N, Van Den Hoogen FHJ, Fransen J, Van Vollenhoven RF, Bijlsma JWW, et al. Long-term outcomes after disease activity-guided dose reduction of TNF inhibition in rheumatoid arthritis: 3-year data of the DRESS study - A randomised controlled pragmatic non-inferiority strategy trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1716–22. DOI:

9. BIBLIOGRAFÍA

- 10.1136/annrheumdis-2017-211169
199. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: A long-term follow-up study. *Biol Targets Ther.* 2012;6:201–6. DOI: 10.2147/btt.s31145
 200. Van Rossen L, Chan A, Gilbert A, Gaffney K, Harris C, Machado PM, et al. Response to lower dose TNF inhibitors in axial spondyloarthritis; a real-world multicentre observational study. *Rheumatol Adv Pract.* 2020;4(2):R439–44. DOI: 10.1093/rap/rkaa015
 201. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biol Targets Ther.* 2013;7(1):1–6. DOI: 10.2147/BTT.S31474
 202. Van Herwaarden N, Van Maas A Der, Minten MJM, Van Den Hoogen FHJ, Kievit W, Van Vollenhoven RF, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: Open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ.* 2015;350:1–8. DOI: 10.1136/bmj.h1389
 203. Landewé RBM, Landewé RBM, Van Der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, Van Den Bosch FE, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):920–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216839
 204. Riancho J, Setien S, Sánchez de la Torre JR, Torres-Barquin M, Misiego M, Pérez JL, et al. Does Extended Interval Dosing Natalizumab Preserve Effectiveness in Multiple Sclerosis? A 7 Year-Retrospective Observational Study. *Front Immunol.* 2021;12(March):1–8. DOI: 10.3389/fimmu.2021.614715
 205. Tran TDQ, Hall L, Heal C, Haleagrahara N, Edwards S, Boggild M. Planned dose reduction of ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a single-centre observational study. *BMJ Neurol Open.* 2024;6(1):1–6. DOI: 10.1136/bmjno-2024-000672
 206. Van Kempen ZLE, Hoogervorst ELJ, Wattjes MP, Kalkers NF, Mostert JP, Lissenberg-Witte BI, et al. Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS: A prospective multicenter trial. *Neurology.* 2020;95(6):E745–54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009995
 207. Rolfes L, Pawlitzki M, Pfeuffer S, Nelke C, Lux A, Pul R, et al. Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Multiple Sclerosis in Times of COVID-19. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2021;8(5):1–9. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001035
 208. Atalay S, Van Den Reek JMPA, Den Broeder AA, Van Vugt LJ, Otero ME, Njoo MD, et al. Comparison of Tightly Controlled Dose Reduction of Biologics with Usual Care for Patients with Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology.* 2020;156(4):393–400. DOI:

9. BIBLIOGRAFÍA

- 10.1001/jamadermatol.2019.4897
209. Kim H, Oh S, Noh H, Joo B, Shim J, Park J, et al. Appropriate Injection Intervals of Dupilumab in Patients With Adult Atopic Dermatitis: A Step Toward Developing Guidelines for Daily Practice. *Ann Dermatol*. 2025;37(1):39–45. DOI: 10.5021/ad.24.084
210. Atalay S, van den Reek JMPA, Groenewoud JMM, van de Kerkhof PCM, Kievit W, de Jong EMGJ. Two-year follow-up of a dose reduction strategy trial of biologics adalimumab, etanercept, and ustekinumab in psoriasis patients in daily practice. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1591–7. DOI: 10.1080/09546634.2020.1869147
211. Mastorino L, Dapavo P, Ortoncelli M, Bongiovanni E, Quaglino P, Ribero S. IL-17 and IL-23 inhibitors dose spacing in adult psoriatic patients: a real-world pilot study. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2025;23(6):693–9. DOI: 10.1111/ddg.15686
212. Eyerich K, Asadullah K, Pinter A, Weisenseel P, Reich K, Paul C, et al. Noninferiority of 16-Week vs 8-Week Guselkumab Dosing in Super Responders for Maintaining Control of Psoriasis: The GUIDE Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2024;160(9):953–63. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.2463
213. Kim MJ, Kim BR, Kim SH, Chang YS, Youn SW. Clinical Response to Low-dose Omalizumab Treatment in Chronic Spontaneous Urticaria: A Retrospective Study of 179 Patients. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:1–6. DOI: 10.2340/actadv.v103.11627
214. Pouillon L, Lamoureux A, Pineton de Chambrun G, Vuitton L, Pariente B, Zallot C, et al. Dose de-escalation to adalimumab 40 mg every three weeks in patients with inflammatory bowel disease—A multicenter, retrospective, observational study. *Dig Liver Dis [Internet]*. 2019;51(2):236–41. DOI: 10.1016/j.dld.2018.10.022
215. Wong TY, Haskova Z, Asik K, Bauml CR, Csaky KG, Eter N, et al. Faricimab Treat-and-Extend for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from the Randomized Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology*. 2024;131(6):708–23. DOI: 10.1016/j.ophtha.2023.12.026
216. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheenen PF. De-escalation of Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Agents and Reduction in Adverse Effects: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022;10(5). DOI: 10.3390/biomedicines10051034
217. van der Schoot LS, Verhoef LM, van Ee I, van Oort FPAH, Pieterse AH, Seyger MMB, et al. Patients' perspectives towards biologic dose reduction in psoriasis: a qualitative study. *Arch Dermatol Res [Internet]*. 2023;315(6):1735–45. DOI: 10.1007/s00403-023-02566-w
218. van Muijen ME, van der Schoot LS, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ. Attitudes and behaviour regarding dose reduction of biologics for psoriasis: a survey among dermatologists

9. BIBLIOGRAFÍA

- worldwide. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 2022;314(7):687–95. DOI: 10.1007/s00403-021-02273-4
219. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, Dewitte M, Landemaine A, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019;49(2):147–54. DOI: 10.1111/apt.15046
220. Papamichael K, Stocco G, Ruiz Del Agua A. Challenges in Therapeutic Drug Monitoring: Optimizing Biological Treatments in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Ther Drug Monit*. 2023;45(5):579–90. DOI: 10.1097/FTD.0000000000001095
221. Toorop AA, van Lierop ZYGJ, Gelissen LMY, Hoitsma E, Zeinstra EMPE, van Rooij LC, et al. Prospective trial of natalizumab personalised extended interval dosing by therapeutic drug monitoring in relapsing-remitting multiple sclerosis (NEXT-MS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024;95(5):392–400. DOI: 10.1136/jnnp-2023-332119
222. Taxonera C, Fernández-Aceñero MJ, Olivares D, Calvo M, Casis B, Bermejo F, et al. Association of golimumab trough concentrations during maintenance with clinical, biological, endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(4):614–24. DOI: 10.1111/apt.16964
223. Baig MMA, Siddiqui FZ, Ashkar A, Naeem A, Ahmed S, Waqas SA. Comparing the efficacy and safety of extended vs standard dosing of ocrelizumab in MS: A systemic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2025;94(January):106257. DOI: 10.1016/j.msard.2025.106257
224. van Lierop ZYGJ, Toorop AA, van Ballegoij WJC, Olde Dubbelink TBG, Strijbis EMM, de Jong BA, et al. Personalized B-cell tailored dosing of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic. *Mult Scler J*. 2022;28(7):1121–5. DOI: 10.1177/13524585211028833
225. Meng D, Sacco R, Disanto G, Widmer F, Jacober SLS, Gobbi C, et al. Memory B cell-guided extended interval dosing of ocrelizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2024;30(7):857–67. DOI: 10.1177/13524585241250199
226. Yoon SY, Cha H, Hong SN, Yang MS, Kim DW. Therapeutic Effectiveness of SNOT 22-Based Interdose Interval Adjustment of Dupilumab for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2024;17(4):317–25. DOI: 10.21053/ceo.2024.00233
227. Passot C, Desvignes C, Ternant D, Bejan-Angoulvant T, Duveau AC, Gatault P, et al. Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay to measure free

9. BIBLIOGRAFÍA

- eculizumab concentration in serum. *Bioanalysis*. 2017;9(16):1227–35. DOI: 10.4155/bio-2017-0070
228. Passot C, Desvignes C, Ternant D, Bejan-Angoulvant T, Duveau AC, Gatault P, et al. Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay to measure adalimumab concentration. *Bioanalysis*. 5AD;7(10):1253–60.
229. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-1329.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031
230. Kievit W, Van Herwaarden N, Van Den Hoogen FH, Van Vollenhoven RF, Bijlsma JW, Van Den Bemt BJ, et al. Disease activity-guided dose optimisation of adalimumab and etanercept is a cost-effective strategy compared with non-Tapering tight control rheumatoid arthritis care: Analyses of the DRESS study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1939–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208317
231. Atalay S, Van Den Reek JMPA, Otero ME, Njoo MD, Mommers JM, Ossenkoppele PM, et al. Health economic consequences of a tightly controlled dose reduction strategy for adalimumab, etanercept and ustekinumab compared with standard psoriasis care: A cost-utility analysis of the condor study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(19):1–7. DOI: 10.2340/00015555-3692
232. Moccia M, Loperto I, Santoni L, Masera S, Affinito G, Carotenuto A, et al. Healthcare resource utilization and costs for extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2022;12(3):109–16. DOI: 10.2217/nmt-2021-0038
233. Khalil H, Ameen M, Davies C, Liu C. Implementing value-based healthcare: a scoping review of key elements, outcomes, and challenges for sustainable healthcare systems. *Front Public Heal*. 2025;13(April):1–11. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1514098
234. Caminati M, Maule M, Benoni R, Micheletto C, Tecchio C, Vaia R, et al. Low-dose anti-IL 5 treatment in idiopathic hypereosinophilic syndrome: towards a precision medicine approach for remission maintenance. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023;18(1):1–6. DOI: 10.1186/s13023-023-02918-9
235. Steiß JO, Becher G. Optimisation of omalizumab dosage in patients with severe persistent allergic asthma using recoveryELISA. *BioDrugs*. 2014;28(5):445–50. DOI: 10.1007/s40259-014-0101-6
236. Wechsler ME, Jackson DJ, Moore WC, Kraft M. How to Adjust Asthma Management Once Asthma Is Controlled on Long-Term Biologic Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2025;13(7):1569–73. DOI: 10.1016/j.jaip.2025.05.031

9. BIBLIOGRAFÍA

237. GARVEY E, PENA EVERTZ DE, NAIMI B, NYQUIST G, RABINOWITZ M, TOSKALA E, et al. Decreasing Frequency of Dupilumab Is Associated With Stable Asthma in Select Populations. *Chest* [Internet]. 2023;164(4):A50–1. DOI: 10.1016/j.chest.2023.07.090
238. Soendergaard MB, Bjerrum AS, Rasmussen LM, Lock-Johansson S, Hilberg O, Hansen S, et al. Titration of anti-IL-5 biologics in severe asthma: an open-label randomised controlled trial (the OPTIMAL study). *Eur Respir J* [Internet]. 2024;64(2). DOI: 10.1183/13993003.00404-2024
239. Loperfido A, Montuori C, Caminati M, Gori N, D'Auria LM, Bellocchi G, et al. Strategies for Tapering the Dosage of Biologics Targeting Type 2 Inflammation: A Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2025;25(1):1–14. DOI: 10.1007/s11882-025-01214-9
240. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* [Internet]. 2014;108(4):571–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.02.003
241. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1493–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.028
242. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015;135(2):337–342.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.036
243. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):162–169.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.054
244. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Amengual MJ, Montón C, Sogo A, et al. A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):339–48. DOI: 10.1111/bcp.13453
245. Huang WC, Fu PK, Chan MC, Chin CS, Huang WN, Lai KL, et al. The Long-Term Effectiveness of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Continuous Treatment Versus Boosting Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(4):707. DOI: 10.3390/jcm10040707
246. Alizadeh Aghdam M, Pieterse RH, Kentie PA, Rijken F, Knulst AC, Röckmann H. Effective omalizumab interval prolongation in the treatment of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(10):3667–3668.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.056
247. Jin Y, Guiastrennec B, Stuke M, Yao Y, Zhang Y, Barker P, et al. Population

9. BIBLIOGRAFÍA

- Pharmacokinetics and Exposure–Response Analysis of Benralizumab in Chinese Adults, Adolescents, and Pediatric Participants with Severe Eosinophilic Asthma. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2025;64(8):1231–43. DOI: 10.1007/s40262-025-01538-9
248. Wedner HJ, Fujisawa T, Guilbert TW, Ikeda M, Mehta V, Tam JS, et al. Benralizumab in children with severe eosinophilic asthma: Pharmacokinetics and long-term safety (TATE study). *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35(3):1–12. DOI: 10.1111/pai.14092
249. Emson C, Han JK, Hopkins C, Asimus S, Cann JA, Chain D, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Phase III, randomized, placebo-controlled OSTRO trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(8):1952–63. DOI: 10.1111/bcp.16087
250. Altrichter S, Giménez-Arnau AM, Bernstein JA, Metz M, Bahadori L, Bergquist M, et al. Benralizumab does not elicit therapeutic effect in patients with chronic spontaneous urticaria: results from the phase IIb multinational randomized double-blind placebo-controlled ARROYO trial. *Br J Dermatol*. 2024;191(2):187–99. DOI: 10.1093/bjd/ljae067
251. Nishimaki T, Sasano H, Harada S, Takeshige T, Sandhu Y, Tanabe Y, et al. Elevated mepolizumab levels in patients with severe asthma responsive to 1 year’s mepolizumab treatment. *J Allergy Clin Immunol Glob* [Internet]. 2025;4(2):100410. DOI: 10.1016/j.jacig.2025.100410
252. Hadzic B, Sebek L, Vasbinder E KJ. Trough levels In plasma of dUpilumab and Mepolizumab in Patients with severe astHma (TRIUMPH) [abstract]. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*, 2025,Glasgow; 2025. p. 32704.
253. Gupta A, Pouliquen I, Austin D, Price RG, Kempford R, Steinfeld J, et al. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2019;54(12):1957–67. DOI: 10.1002/ppul.24508
254. Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079
255. Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Dies L, Rossi O, et al. Low-dose mepolizumab effectiveness in patients suffering from eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2020;12(5):885–93. DOI: 10.4168/aair.2020.12.5.885
256. Moroni L, Batani V, Gallina GD, Benanti G, Cilona M, Cariddi A, et al. Step-down treatment with mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a real-life single-centre study. *Rheumatology*. 2025;(April):1–4. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf201
257. Chen MM, Roufosse F, Wang SA, Verstovsek S, Durrani SR, Rothenberg ME, et al. An

9. BIBLIOGRAFÍA

- International, Retrospective Study of Off-Label Biologic Use in the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1217-1228.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.006
258. WHO. Noncommunicable diseases [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 21].
259. Global Initiative for Asthma (GINA). Vol. 93, GINA. 2024. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2024 Summary Slide Set.
260. Fleming L, Heaney L. Severe Asthma—Perspectives From Adult and Pediatric Pulmonology. *Front Pediatr*. 2019;7(October):1–12. DOI: 10.3389/fped.2019.00389
261. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-García JÁ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch*. 2022;4(3):100192. DOI: 10.1016/j.opresp.2022.100192
262. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2007;62(2):126–33. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01254.x
263. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):481–6. DOI: 10.1016/j.arbres.2009.04.006
264. Igarashi A, Kaur H, Choubey A, Popli A, Muthukumar M, Yoshisue H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for Severe Allergic Asthma in Japan Using Real-World Evidence. *Value Heal Reg Issues [Internet]*. 2022;27:41–8. DOI: 10.1016/j.vhri.2021.07.013
265. Canonica GW, Colombo GL, Rogliani P, Santus P, Pitotti C, Di Matteo S, et al. Omalizumab for severe allergic asthma treatment in Italy: A cost-effectiveness analysis from proxima study. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:43–53. DOI: 10.2147/RMHP.S211321
266. Arrobas A, Barbosa MP, Rabiais S, Vandewalle B, Félix J. Cost-effectiveness of omalizumab in real world uncontrolled allergic asthma patients. *Pulmonology [Internet]*. 2021;27(2):124–33. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.03.001
267. Vennera M del C, Valero A, Uría E, Forné C, Picado C. Cost-Effectiveness Analysis of Omalizumab for the Treatment of Severe Persistent Asthma in Real Clinical Practice in Spain. *Clin Drug Investig*. 2016;36(7):567–78. DOI: 10.1007/s40261-016-0402-2
268. Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluch-Tortajada I, et al. Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice. *Farm Hosp*. 2019;43(3):101–9. DOI:

9. BIBLIOGRAFÍA

10.7399/fh.11167

269. ter Heine R, van den Heuvel MM, Piet B, Deenen MJ, van der Wekken AJ, Hendriks LEL, et al. A Systematic Evaluation of Cost-Saving Dosing Regimens for Therapeutic Antibodies and Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Lung Cancer. *Target Oncol* [Internet]. 2023;18(3):441–50. DOI: 10.1007/s11523-023-00958-6
270. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, van Riel PLCM, Kekow J, Schaefferbeke T, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: Evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(1):26–34.
271. Bölke G, Church MK, Bergmann KC. Comparison of extended intervals and dose reduction of omalizumab for asthma control. *Allergo J Int*. 2019;28(1):1–4. DOI: 10.1007/s40629-018-0087-6
272. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877–87. DOI: 10.1056/nejmoa1715275
273. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2008;61(12):1234–40. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.01.006
274. Medical C. a New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987;40(5):373–83.
275. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008
276. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):E70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST
277. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2013;40(6):1324–43. DOI: 10.1183/09031936.00080312.MULTI-ETHNIC
278. Medical International Research. MIR – Medical International Research. Spirobank Smart® – Product Brochure [Internet]. [cited 2025 Aug 4].
279. Eversens S.L. Evernoa® - Manual de usuario [Internet]. Pamplona, España; 2001.

9. BIBLIOGRAFÍA

280. RayBiotech Inc. Omalizumab ELISA Kit (EAD- OMAL) [Internet]. [cited 2025 Aug 4].
281. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *MDM Policy Pract* [Internet]. 2022;7(1):3–9. DOI: 10.1016/j.jval.2021.11.1351
282. Ministerio de Sanidad Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. 2025. p. 26/04/2024 Nomenclátor de medicamentos [Internet].
283. Generalitat de Catalunya. Generalitat de Catalunya. 2024 [cited 2024 Apr 26]. Portal de facturació de serveis sanitaris: nomenclàtor de productes MHDA.
284. Type A, Date RC, Class P, Proposed A, Action R, Dosing R. NDA / BLA Multi T Disciplinary Review and Evaluation Table of Contents. 2019;1–43.
285. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s): Benralizumab (BLA 761070). Food and Drug Administration. 2017.
286. Ternant D, Cézé N, Lecomte T, Degenne D, Duveau AC, Watier H, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay to study bevacizumab pharmacokinetics. *Ther Drug Monit*. 2010;32(5):647–52. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181ef582a
287. Desvignes C, Passot C, Ternant D, Caulet M, Guérineau C, Lecomte T, et al. Development and validation of an ELISA to study panitumumab pharmacokinetics. *Bioanalysis*. 2018;10(4):205–14. DOI: 10.4155/bio-2016-0292
288. Ternant D, Mulleman D, Degenne D, Willot S, Guillaumin JM, Herve´watier H, et al. An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab. 2006.
289. Desvignes C, Ternant D, Lecomte T, Lièvre A, Chautard R, Raoul W, et al. A robust enzyme-linked immunosorbent assay to measure serum ramucirumab concentrations To cite this version: HAL Id: inserm-03186974 A robust enzyme-linked immunosorbent assay to measure serum ramucirumab concentrations. 2021;
290. Fukuda Y, Hashino J, Haruyama M, Tsuruoka N, Nakazato H, Nakanishi T. A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human interleukin-5. *J Immunol Methods*. 1991;143(1):89–94. DOI: 10.1016/0022-1759(91)90276-L
291. Yan L, Wang B, Chia YL, Roskos LK. Population Pharmacokinetic Modeling of Benralizumab in Adult and Adolescent Patients with Asthma. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2019;(0123456789). DOI: 10.1007/s40262-019-00738-4
292. Minic R, Zivkovic I. Optimization, Validation and Standardization of ELISA. In: *Norovirus* [Internet]. IntechOpen; 2021.

9. BIBLIOGRAFÍA

293. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor α antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010;125(6):1237-1244.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.005
294. ELISA Flex: Human IL-5 (HRP) - Mabtech [Internet]. [cited 2025 Aug 7].
295. KRISHGEN BioSystems. KRISHGEN BioSystem. Mumbai. [cited 2025 Aug 7]. Benralizumab ELISA Kit – Protocolo (KBI1183).
296. Menzella F, Just J, Sauerbeck IS, Mailaender C, Saccheri F, Thonnellier C, et al. Omalizumab for the treatment of patients with severe allergic asthma with immunoglobulin E levels above >1500 IU/mL. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2023;16(6):100787. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100787
297. Bozoghlanian V, Saraleen B i, Sheinkopf LE, Do LT KR. Lengthening omalizumab dosing interval in treatment of moderate to severe persistent asthma [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2). DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.306
298. Katz RM, Rafi AW, Do L, Lin M, Mangat R, Azad N SS. Efficacy of Omalizumab Using Extended Dose Intervals [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1). DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.199
299. Gon Y, Ito R, Maruoka S, Mizumura K, Kozu Y, Hiranuma H, et al. Serum free IgE guided dose reduction of omalizumab: A case report. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2017;13(1):4–7. DOI: 10.1186/s13223-017-0211-z
300. Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohn P, Staatz A, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir Med* [Internet]. 2012;106(11):1494–500. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.010
301. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(2):306–20. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03962.x
302. Domingo C, Monserrate DR, Ollert M, Pomares X, Forné C, del Estal J, et al. Free-IgE as a Predictor of Responsiveness to Omalizumab in Oral Corticosteroid-Dependent Asthma Patients. *Int J Mol Sci*. 2025;26(7):1–11. DOI: 10.3390/ijms26072852
303. Nopp A, Johansson SGO, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Öman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2010;65(1):56–60. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x
304. Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the

9. BIBLIOGRAFÍA

- population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. 2006; DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02803.x
305. Berger AE, Duru G, De Vries A, Marini JC, Aoucheta D, Cornillie F, et al. Comparison of Immunoassays for Measuring Serum Levels of Golimumab and Antibodies Against Golimumab in Ulcerative Colitis: A Retrospective Observational Study. *Ther Drug Monit.* 2019;41(4):459–66. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000629
306. Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, Brun MK, Sandanger Ø, Bjørlykke KH, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy during Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;326(23):2375–84. DOI: 10.1001/jama.2021.21316
307. Gadsby J, Hall K, Shah F, Pattni S, Gethins S, Mulla H. Infliximab: a single-centre, prospective, observational evaluation of TDM data in patients with IBD. *Eur J Hosp Pharm.* 2024;31(1):16–20. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-003015
308. Martínez-Feito A, Novella-Navarro M, Hernández-Breijo B, Nozal P, Peiteado D, Villalba A, et al. Early monitoring of anti-infliximab antibodies by drug-tolerant assay predicts later immunogenicity and drug survival in rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2025;64(1):344–51. DOI: 10.1093/rheumatology/kead690
309. Kwon Y, Kang B, Kim ES, Choe YH, Kim MJ. Comparison of Ustekinumab Trough Concentrations Measured by 2 ELISA Kits and Evaluation of Clinical Response in Crohn's Disease. *Ther Drug Monit.* 2022;44(4):535–42. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000976
310. Soenen R, Wang Z, Grine L, Dreesen E, Schots L, Brouwers E, et al. Therapeutic drug monitoring in dermatology: the way towards dose optimization of secukinumab in chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(7):1324–36. DOI: 10.1111/ced.15157
311. Almirall M, Gimeno R, Salman-Monte TC, Iniesta S, Lisbona MP, Maymó J. Drug levels, immunogenicity and assessment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis under biologic tapering strategy. *Rheumatol Int.* 2016;36(4):575–8. DOI: 10.1007/s00296-016-3428-0
312. Datta-Mannan A, Witcher DR, Tang Y, Watkins J, Wroblewski VJ. Monoclonal antibody clearance: Impact of modulating the interaction of IgG with the neonatal Fc receptor. *J Biol Chem [Internet].* 2007;282(3):1709–17. DOI: 10.1074/jbc.M607161200
313. Baldwin WM, Valujskikh A, Fairchild RL. The neonatal Fc receptor: Key to homeostatic control of IgG and IgG-related biopharmaceuticals. Vol. 19, *American Journal of Transplantation.* 2019. p. 1881–7. DOI: 10.1111/ajt.15366
314. Khurana S, Georas SN. Stepping down biologics in asthma: is it time to challenge the status

9. BIBLIOGRAFÍA

quo? Eur Respir J [Internet]. 2024;64(2). DOI: 10.1183/13993003.01168-2024

10. ANEXOS

10. ANEXOS

10. ANEXOS

10.1. Anexo 1. Cuestionario ACT adultos (Asthma Control Test)

1. En las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo o en la casa?

Siempre (1 punto)

La mayoría del tiempo (2 puntos)

Algo de tiempo (3 puntos)

Un poco (4 puntos)

Nunca (5 puntos)

2. Durante las 4 últimas semanas ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?

Más de 1 vez al día (1 punto)

1 vez al día (2 puntos)

De 3-6 veces por semana (3 puntos)

1-2 veces por semana (4 puntos)

Nunca (5 puntos)

3. En las 4 últimas semanas ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (pitos, tos, falta de aire o presión en el pecho) le han despertado por la noche o más temprano? (Por semana)

4 noches o más (1 punto)

2-3 noches (2 puntos)

1 noche (3 puntos)

1-2 noches en las 4 semanas previas (4 puntos)

Nunca (5 puntos)

4. En las 4 últimas semanas ¿con qué frecuencia ha utilizado el inhalador de rescate?

3 o más veces (1 punto)

1 o 2 veces al día (2 puntos)

2 o 3 veces por semana (3 puntos)

1 vez o menos por semana (4 puntos)

Nunca (5 puntos)

5. ¿Cómo diría que ha estado controlada su asma durante las 4 últimas semanas?

Descontrolada (1 punto)

Mal controlada (2 puntos)

Algo controlada (3 puntos)

Bien controlada (4 puntos)

Controlada (5 puntos)

Puntuación: Buen control ≥ 20 ; Parcialmente controlado 16 – 19; Mal controlado ≤ 15

10. ANEXOS

10.2. Anexo 2. Algoritmo terapéutico Unidad de Asma del Hospital del Mar

Tabla A 1. Algoritmo terapéutico en base a biomarcadores.

VARIABLES	OMALIZUMAB	RESLIZUMAB	MEPOLIZUMAB	BENRALIZUMAB	DUPILUMAB	TEZEPELUMAB
Posología	Según peso e IgE	Según rango peso	100 mg/4 s (6-11 años: 40 mg/ 4 s)	30 mg/m (3 dosis) 30 mg/8 s	300 mg/2 s (DC: 600 mg) 200 mg/2 s (DC: 400 mg)	210 mg/ 4 s
Presentación	75 o 150 mg jeringa	25 o 100 mg vial	100 mg pluma	30 mg pluma	200 o 300 mg pluma	210 mg pluma
Edad	≥ 6 años	≥ 18 años	≥ 6 años	≥ 18 años	≥ 6 años	≥ 12 años
Asma eosinofílica		+	+	+	+	+
Alergia	+				++	+
IgE	++				++	++
Eosinófilos		++	++	+++	++	++
FE _{NO}					++	+
ACT basal	+	+	+	++	++	+
FEV ₁ (mL) (↑)	160-220	117	190 (+)	140-360 (+)	220 (++)	170-210 (+)
Corticodependiente (retirada)	20%		14-43%	53-63%	50%	¿?
Exacerbaciones (↓)	30-50%	50-59%	53-70%	51-76%	67-70%	70%

ACT: *asthma control test*; FEV₁: volumen espiratorio forzado; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico; Ig: inmunoglobulina; s: semanas; ↑: aumento; ↓: descenso; +: mejor opción.

10. ANEXOS

Tabla A 2. Algoritmo terapéutico en base a comorbilidades.

Comorbilidad	Omalizumab	Reslizumab	Mepolizumab	Benralizumab	Dupilumab	Tezepelumab
Tapones mucosos					++	
Poliposis nasal	+		+	+	+++	
Rinusinusitis crónica	+		+		+	
Dermatitis atópica					+	
EREA	+				++	
EPOC/ACOS			+(150)		+(300)	
ABPA	+		+	+	+	
GEPA			+			
Urticaria crónica	+					
Esofagitis eosinofílica					+	
Deseo gestacional	+					
Adherencia			+	++		+

Más de una posibilidad: objetivo terapéutico, comorbilidades, frecuencia de administración y coste. Seguimiento: 4,8 y 12 meses. Efectividad: 4-6 meses.

6 a 11 años: **DUPI:** 15-30 kg: 300 mg/4s; 30-60kg: 300/4s-200mg/2s; ≥60 kg: 200 mg/2s. **MEPO:** 40mg/4s

10. ANEXOS

10.3. Anexo 3. Tablas de régimen terapéutico de omalizumab

Tabla 2 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis de omalizumab (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

	Peso corporal (kg)										
IgE basal (UI/ml)	?									>90-	>125-
	20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	125	150	
730-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600	
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600		
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600			
>400-500	225	300	450	450	600	600					
>500-600	300	300	450	600	600						
>600-700	300		450	600							
>700-800											
>800-900											
>900-1 000											
>1 000-1 100											

*En los ensayos clínicos pivotaes de RSCcPN no se estudiaron pesos corporales de menos de 30 kg

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis de omalizumab (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

	Peso corporal (kg)										
IgE basal (UI/ml)	?	20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
730-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS										
>100-200	VER TABLA 2										
>200-300											375
>300-400										450	525
>400-500								375	375	525	600
>500-600							375	450	450	600	
>600-700		225				375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1 000	225	300	375	450	525	600					
>1 000-1 100	225	300	375	450	600						
>1 100-1 200	300	300	450	525	600	Datos insuficientes para recomendar una dosis					
>1 200-1 300	300	375	450	525							
>1 300-1 500	300	375	525	600							

*En los ensayos clínicos pivotaes de RSCcPN no se estudiaron pesos corporales de menos de 30 kg

Figura A 1. Tablas de régimen terapéutico de omalizumab.

10. ANEXOS

10.4. Anexo 4. OPT-OMA-ASTHMA: Autorización de la AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

REFERENCIA: MUH/CIN/EC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIÓN SUSTANCIAL A UN ENSAYO CLÍNICO AUTORIZADO

DESTINATARIO: Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR)
Paseo Marítimo 25-29
08003 Barcelona (España)

DATOS DE LA SOLICITUD

Promotor: Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR)
Paseo Marítimo 25-29
08003 Barcelona (España)

Ensayo clínico: N° EudraCT 2021-005578-24 y título Optimización terapéutica de omalizumab en pacientes con asma alérgica grave no controlada ajustando dosis y frecuencia de administración

Modificación sustancial: N° 3 de fecha 29/09/2022 referente a Protocolo V.3, 2022-06-09

Fecha solicitud válida: 30/09/2022

Una vez evaluada la solicitud de modificación sustancial previamente indicada, se considera que cumple con los requisitos indicados en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y demás legislación aplicable*.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

AUTORIZAR la modificación sustancial solicitada.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en los artículos 123 y 124 de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-

* Texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio.
Real Decreto 1275/2011, de 10 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y se aprueba su Estatuto".

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Fecha de la firma: 26/10/2022
Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://localizador.aemps.es>

CSV: N7TED7A845



CORREO ELECTRÓNICO
amhaem@aepps.es

Página 1 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28002 MADRID
Tel.: 910225073
Fax: 910225043

10. ANEXOS



Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

 **agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios**

Fdo. Mª Jesús Lamas Díaz

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Fecha de la firma: 26/10/2022

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <http://focalizador.aemps.es>

CSV: N77ED7A848



CORREO ELECTRÓNICO

ambam@aemps.es

Página 2 de 2

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28002 MADRID
Tel.: 910225015
Fax: 910225043

10. ANEXOS

10.5. Anexo 5. OPT-OMA-ASTHMA: Aprobación del CEICm



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña Cristina Llop Julià, secretaria técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut MAR,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR), de la modificación sustancial nº 3, de fecha de entrada 29/09/2022, correspondiente al ensayo clínico con código de protocolo OPT-OMA-ASTHMA y nº de EudraCT 2021-005578-24, titulado: "Optimización terapéutica de omalizumab en pacientes con asma alérgica grave no controlada ajustando dosis y frecuencia de administración".

Que este comité ha realizado la evaluación de la parte I de la solicitud de autorización del ensayo, consistente en la actualización del Protocolo (v.3 del 2022-06-09); y ha transmitido a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios su opinión final sobre la parte I.

Y considera que:

El CEIm Parc de Salut MAR, en su reunión del 11 de octubre de 2022, tras la evaluación de la modificación sustancial nº 3, consistente en la actualización de la HIP/CI principal y la adición de tres nuevos centros al ensayo.

Documentos modificados:

- Hoja de información al paciente y consentimiento informado para adultos, versión 3.0, de fecha 09/06/2022
- Memoria económica, de fecha 8 de junio de 2022
- Idoneidad del Investigador de fecha 9 de junio de 2022
- Certificado de representante del centro/organización como ensayo de Bajo Nivel de Intervención.

emite un DICTAMEN FAVORABLE.

Que este Comité ha realizado la evaluación de la modificación sustancial de la solicitud de autorización del ensayo, de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 1090/2015 y en el capítulo III del reglamento (UE) 536/2014.

CEIm – Parc de Salut MAR

Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parodesalutmar.cat

1

10. ANEXOS



Que el CEIm Parc de Salut MAR, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm Parc de Salut MAR es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico.

Lo que firmo en Barcelona a 21 de octubre de 2022

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ
GEG - PARC DE SALUT MAR

Firmado digitalmente por LLOP
JULIA CRISTINA - 53314050G
Nombre de reconocimiento
(DN): c=ES,
serialNumber=IDCES-53314050
G, givenName=CRISTINA,
sn=LLOP JULIA, cn=LLOP JULIA
CRISTINA - 53314050G
Fecha: 2022.10.21 14:52:14
+02'00'

Firmado:
Secretaría técnica

10. ANEXOS



Anexo I. Composición del CEIm Parc de Salut MAR

Modificación sustancial nº 3 correspondiente al ensayo clínico con código de protocolo OPT-OMA-ASTHMA y nº de EudraCT 2021-005578-24, titulado: "Optimización terapéutica de omalizumab en pacientes con asma alérgica grave no controlada ajustando dosis y frecuencia de administración".

Presidenta	Dra. Marta Guix Amau, Oncología Médica
Vicepresidenta	Dra. Ana Maria Aldea Perona, Farmacóloga Clínica
Secretaria técnica	Sra. Cristina Llop Julià, Bióloga
Vocal	Dra. Anna Oliveras Serrano, Nefrología
Vocal	Dr. Antonio Montes Pérez, Anestesiología y Reanimación
Vocal	Sra. Assumpció Álvarez Carrera, Farmacéutica Atención Primaria
Vocal	Dra. Blanca Sánchez González, Hematología
Vocal	Dr. Vladimir Poposki Hamamdjieva, Oftalmología
Vocal	Sra. Anna Ripoll i Navarro, Representante de pacientes
Vocal	Dr. Helmut Schröder, Epidemiología y Salud Pública
Vocal	Dra. Mercè Espona Quer, Farmacéutica Hospitalaria
Vocal	Dra. Marta Ferran Farrés, Dermatología
Vocal	Sra. María de los Angeles Jodar Sánchez. Lda. en Derecho. Servicio de Atención al Ciudadano.
Vocal	Sra. Azucena Justicia Díaz, Enfermera
Vocal	Dra. Patricia Díaz Pellicer, Farmacóloga Clínica
Vocal	Sr. Ramon Figueras Sabater, Abogado
Vocal	Dra. Silvia Tórtola Pérez, Bióloga

10. ANEXOS



Anexo II. Centros e investigadores principales participantes en España

CÓDIGO: OPT-OMA-ASTHMA

NÚMERO EUDRACT: 2021-005578-24

TÍTULO: "Optimización terapéutica de omalizumab en pacientes con asma alérgica grave no controlada ajustando dosis y frecuencia de administración"

PROMOTOR: Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona (Parc de Salut MAR)

FECHA ACTUALIZACIÓN ANEXO II: 21/10/2022

Investigador principal	Centro de realización del estudio
M ^a Pilar Ausin Herrero	Hospital del Mar, Barcelona
Olga Luengo Sánchez	Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
Pilar Martínez Olondris	Hospital Clínic de Barcelona
María Basagaña Torrentó	Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona

10. ANEXOS

10.6. Anexo 6. OPT-OMA-ASTHMA: Esquema del ensayo

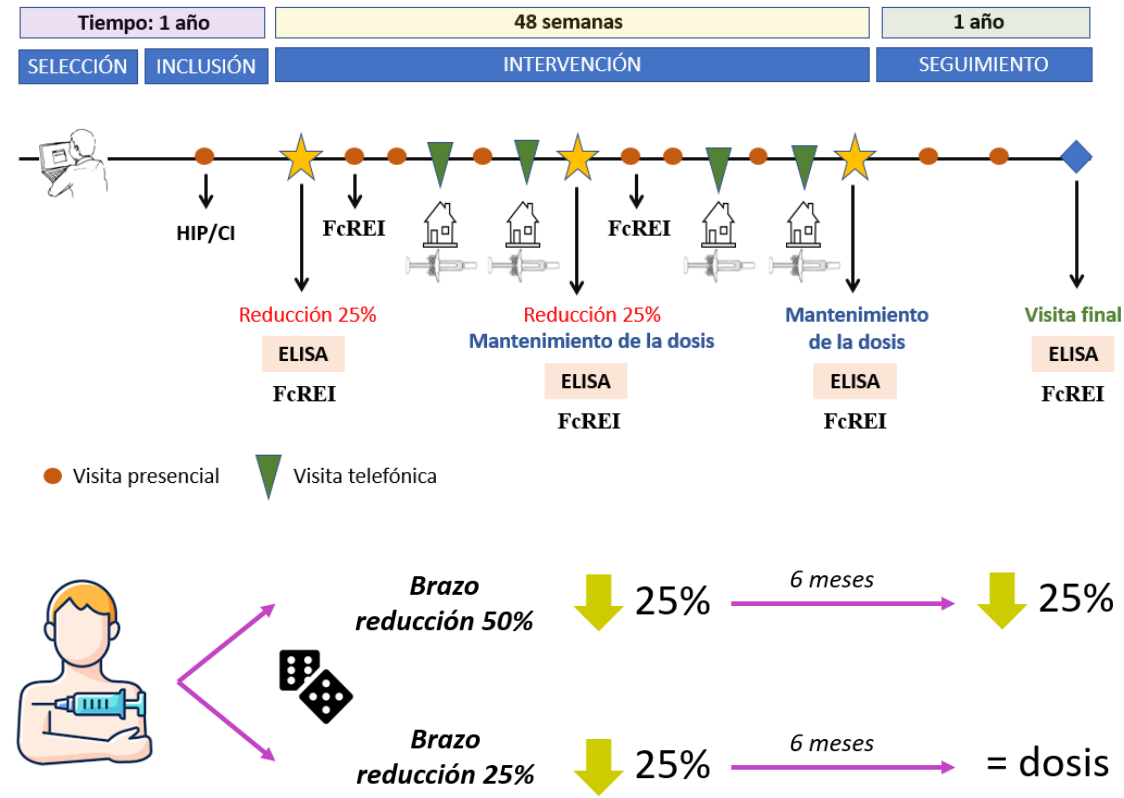


Figura A 2. Esquema del ensayo clínico OPT-OMA-ASTHMA.

10. ANEXOS

10.7. Anexo 7. OPT-OMA-ASTHMA: Diagrama del estudio

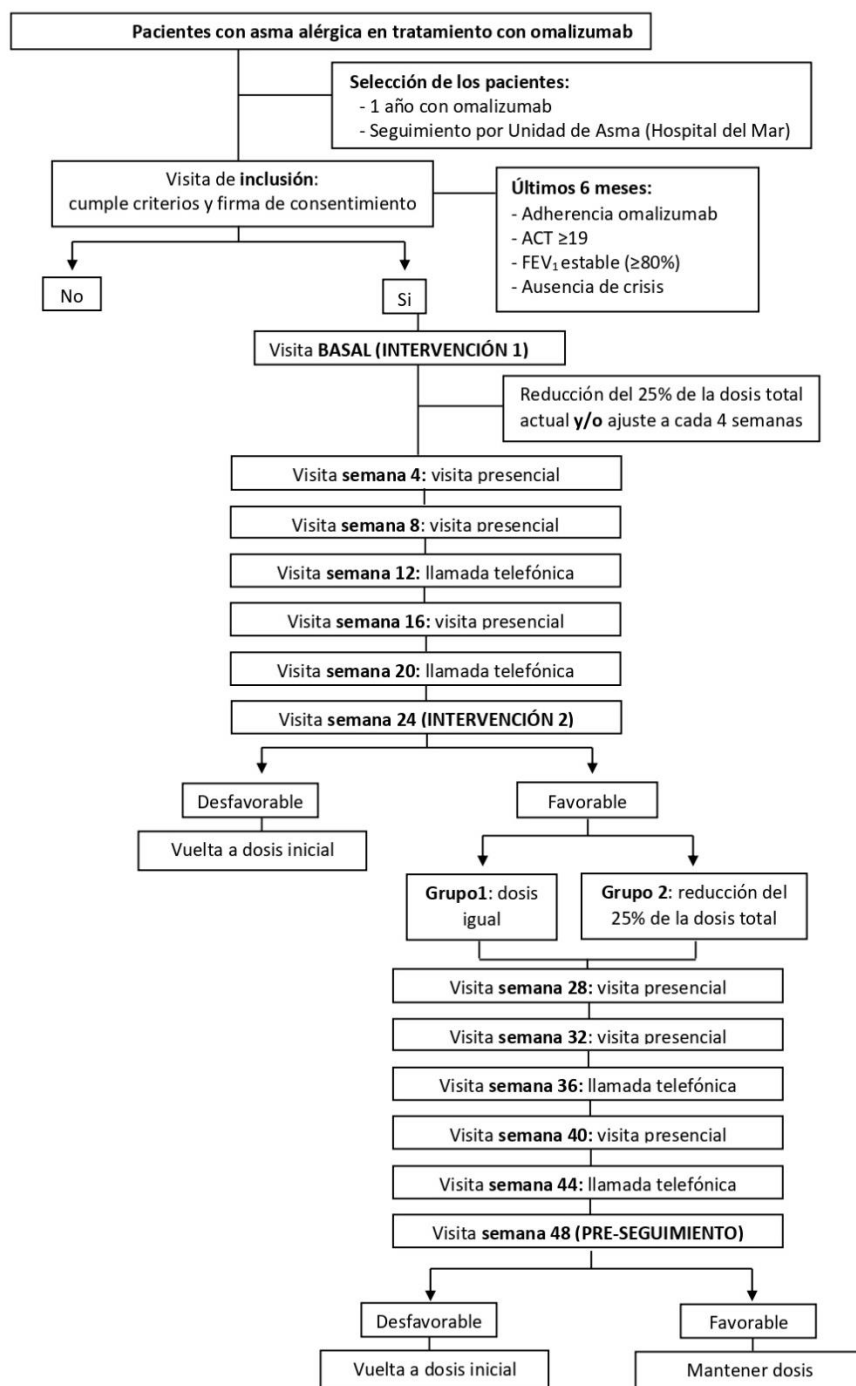


Figura A 3. Diagrama del estudio OPT-OMA-ASTHMA.

10. ANEXOS

10.8. Anexo 8. OPT-OMA-ASTHMA: Información técnica del dispositivo portátil Spirobank Smart® y Evernoa®

Tabla A 3. Información técnica del dispositivo portátil Spirobank Smart®.

Dispositivo SpiroBank Smart®	
Parámetros que mide	FEV ₁ , PEF, FVC, FEV ₆ , FEF ₂₅₋₇₅
Rango de medición	±16 L/s
Precisión del flujo	±5.0% o 0,20 L/s
Precisión del volumen	±2.5% o 0,05 L
Tipo de sensor	Turbina digital bidireccional
Conectividad	Bluetooth® 5.0
Normativas que cumple	IEC 60601-1:2005 + A1:2012 + A2:2020 IEC 60601-1-2:2014 + A1:2020 EN ISO 14971:2019 ISO 10993-1:2018 2011/65/UE Directive EN ISO 15223-1:2021 IEC 60601-1-6:2010 + A1:2013 + A2:2020 IEC 60601-1-11:2015 + A1:2020; ATS/ERS Guidelines (2019 update) ISO 26782:2009 ISO 23747:2015

FEV₁: volumen espirado en el primer segundo, PEF: flujo espiratorio máximo, FVC: capacidad vital forzada, FEV₆: volumen espirado en 6 segundos, FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC.

Tabla A 4. Información técnica del Evernoa®.

Dispositivo Evernoa®	
Parámetros de exhalación	Definido por la ATS y por la ERS en adultos, es exhalación de 10 segundos a un flujo de 50 ml/s. El dispositivo permite una desviación de ± 5 ml/s
Rango de medición	5 - 300 ppb
Precisión	< 2ppb para valores de medida < 50ppb y ≤ 3% para valores de medida ≥ 50 ppb
Conectividad	Bluetooth® de clase 2 CE según la Directiva 98/79/CE IEC 60601-1 Clase I CISPR 11: Clase B Grupo 1; Directiva RoHS UNE-EN: 61000-3-2 UNE-EN: 61000-3-3
Normativas que cumple	

ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society

10. ANEXOS

10.9. Anexo 9. OPT-OMA-ASTHMA: Materiales y protocolo ELISA omalizumab

Tabla A 5. Características de Omalizumab ELISA kit.

Omalizumab ELISA kit	
Rango de detección	3 pg/mL-14 ng/mL
Sensibilidad	3 pg/mL
Tiempo total del ensayo	Entre 4-5 horas
Tipo de detección	ELISA tipo <i>sandwich</i>
Especificidad	Omalizumab libre
Número de muestras por kit	40 muestras/kit

Material	Observaciones
Microplacas	Marcadas con anti-omalizumab
Estándares de omalizumab	Rango entre 0 y 14 ng/mL
Diluyente ensayo B	Concentrado 5x. Tampón de estándar
Tampón de lavado	Concentrado 5x
Anticuerpo de detección de omalizumab	Biotinilado
HRP-estreptavidina	Concentrado 500x
Sustrato TMB	---
Ácido sulfúrico	0,2 M. Solución de parada

10. ANEXOS

10.10. Anexo 10. OPT-OMA-ASTHMA: Hoja de registro de visitas

HOJA DE REGISTRO DE VISITAS

Código de paciente _____

TÍTULO DEL ESTUDIO	Optimización terapéutica de omalizumab en pacientes con asma alérgica grave no controlada ajustando dosis y frecuencia de administración
CENTRO	Hospital del Mar
Contacto	M ^a Pilar Ausín Herrero Antonio Sancho Muñoz M ^a Eugenia Navarrete Rouco
N.º Contacto telefónico	93248 3702 93248 3703

Esta hoja que se le entrega sirve como resumen de las visitas que va a tener programadas durante las primeras 48 semanas del estudio. La frecuencia de ellas será cada 4 semanas. Se reparten en:

Llamadas telefónicas (aproximadamente 15 minutos): cuestionario ACT, registro de número de dosis, FEV₁ actual y revisión del tratamiento y visitas médicas.

Visitas presenciales (aproximadamente 20 minutos): además del mismo registro que las llamadas telefónicas, se suma exploración física, FeNO y analítica de control.

Pasado este tiempo seguirá en seguimiento durante 1 año. Acudirá cada 4 meses a la consulta de la unidad de asma.

Su dosis inicial en este momento, _____, es _____ mg/___ semanas. Recuerde que el objetivo de este estudio es reducir su dosis un 25% o bien un 50% mediante una o dos reducciones del 25%. Usted va a estar controlado en todo momento. En caso de encontrarse mal o necesitar hacer una consulta, no dude en contactar con nosotras.

Por aleatorización 1:1, usted está en la rama cuyo objetivo es **reducir la dosis un** _____.

La siguiente tabla le indica el número de visitas, si es presencial o telefónica y la dosis actual en cada visita:

10. ANEXOS

Visita (semana)	Día	Presencial/Telefónica	Dosis
Visita 1		Presencial (+ análisis). Inclusión	<u> </u> mg/ <u> </u> semanas
Visita 2 (semana 0)		Presencial. Modificación de dosis	
Visita 3 (semana 4)		Presencial (+análisis)	
Visita 4 (semana 8)		Presencial (+análisis)	
Visita 5 (semana 12)		Telefónica	
Visita 6 (semana 16)		Presencial (+análisis)	
Visita 7 (semana 20)		Telefónica	
Visita 8 (semana 24)		Presencial (+análisis). Modificación de dosis	
Visita 9 (semana 28)		Presencial (+análisis)	
Visita 10 (semana 32)		Presencial (+análisis)	
Visita 11 (semana 36)		Telefónica	
Visita 12 (semana 40)		Presencial (+análisis)	
Visita 13 (semana 44)		Telefónica	
Visita 14 (semana 48)		Presencial (+análisis). Mantenimiento	
Visita 15 (semana 64)		Presencial (+análisis)	
Visita 16 (semana 80)		Presencial (+análisis)	
Visita 17 (semana 96)		Presencial (+análisis). Visita final	

Debe guardar esta hoja de registro durante el estudio. En las visitas presenciales se aconseja traer la hoja para confirmar siguiente visita.

Siempre se guardará una copia con fecha y firma del paciente en el Hospital.

Barcelona, _____ de _____ del 202X

10. ANEXOS

10.11. Anexo 11. OPT-OMA-ASTHMA: Check list visita presencial

Check list tareas a realizar en las VISITAS PRESENCIALES		
Fecha visita		Fecha prevista
Número semana visita		Número de paciente:
1. Valor actual del ACT del paciente		
2. ¿Ha necesitado corticoides orales en estas últimas 4 semanas?		
3. ¿Se ha modificado la dosis de sus inhaladores con respecto a las últimas 4 semanas? <i>(confirmar cuál es)</i>		
4. ¿Ha necesitado su medicación de rescate (salbutamol)?		
5. ¿Ha sentido falta de aire en las últimas 4 semanas?		
6. ¿Ha sentido pitos en las últimas 4 semanas?		
7. ¿Se ha despertado más veces en las 4 últimas semanas?		
8. ¿Cuál es la media de su FEV ₁ ? <i>(calcular con el aparato)</i>		
9. ¿Ha acudido a urgencias? ¿Ha ingresado en el hospital?		
10. Se ha realizado: analítica, exploración física, espirometría y FE _{NO}		
11. Solicitud de FcR _{el} (visita inclusión, basal y final y, semanas: 4, 24,28, 48)		
12. Solicitud niveles fármaco (basal, semana 24, 48 y visita final)		
13. Si procede, se ha ajustado la dosis o frecuencia de administración		
Próxima visita	Presencial:	
	Telefónica:	
Investigador que realiza la intervención		Fecha
Resultados esperados: pregunta 1, el ACT ≥ 19, preguntas 2,3,4,5,6,7,9 deben de ser NO, la pregunta 8 por encima del 80% o su mejor valor		

10. ANEXOS

10.12. Anexo 12. OPT-OMA-ASTHMA: Check-list visita telefónica

Check-list tareas a realizar en las VISITAS TELEFÓNICAS		
Fecha visita		Fecha prevista
Número semana visita		
Número de paciente		
PROCEDIMIENTOS QUE REALIZAR		
1. Valor actual del ACT del paciente		
2. ¿Ha necesitado corticoides orales en estas últimas 4 semanas?		
3. ¿Se ha modificado la dosis de sus inhaladores con respecto a las últimas 4 semanas? (confirmar cuál es)		
4. ¿Ha necesitado su medicación de rescate (salbutamol)?		
5. ¿Ha sentido falta de aire en las últimas 4 semanas?		
6. ¿Ha sentido pitos en las últimas 4 semanas?		
7. ¿Se ha despertado más veces en a las 4 últimas semanas?		
8. ¿Cuál es la media de su FEV ₁ ? (calcular con el aparato)		
9. ¿Ha acudido a urgencias? ¿Ha ingresado en el hospital?		
Próxima visita	Presencial:	
	Telefónica:	
Investigador que realiza la intervención		Fecha
Resultados esperados: pregunta 1, el ACT ≥ 19, preguntas 2,3,4,5,6,7,9 deben de ser NO, la pregunta 8 por encima del 80% o su mejor valor		

10. ANEXOS

10.13. Anexo 13. Desarrollo ELISA: Esquema de extracción de muestras de sangre (benralizumab y mepolizumab)

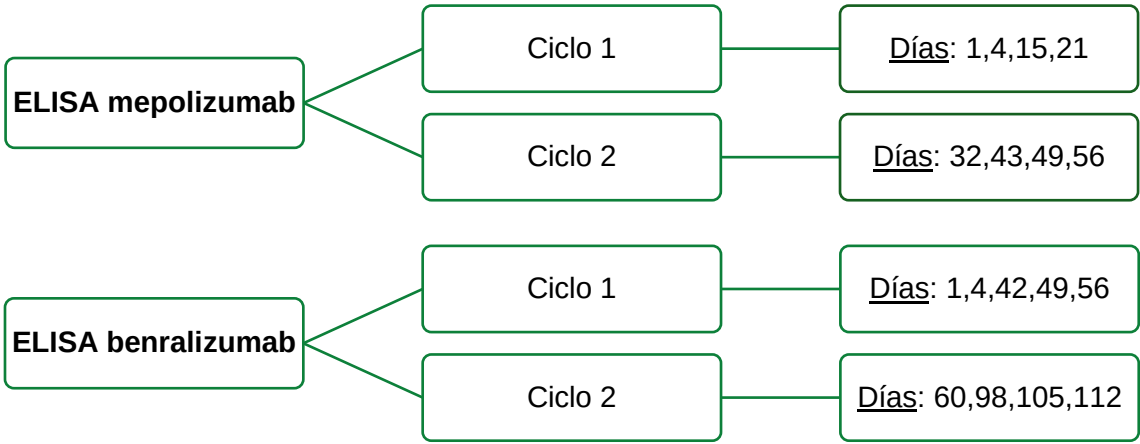


Figura A 4. Esquema de extracción de muestras de sangre (benralizumab y mepolizumab)

10. ANEXOS

10.14. Anexo 14. Desarrollo ELISA: Aprobación del CEICm



Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar

Doña Cristina Llop Julià, secretaria técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut MAR,

CERTIFICA

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, y principios éticos de la Declaración de Helsinki, y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado la propuesta para que se realice el proyecto de investigación núm. 2022/10283/I, promovido por el Instituto Hospital del Mar de investigaciones médicas (IMIM), y titulado: "Devalidación de una técnica analítica para la determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos anti-IL5/IL5R en pacientes con asma grave no controlada".

Versión de los documentos:

- Protocolo versión 1 de fecha 20/06/2021
- HIP/CI versión 1 de fecha 22/04/2022

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y recursos disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado de los sujetos de modo de reclutamiento previsto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con los principios éticos.

Y que este Comité aprueba que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Servicio Neumología – Unidad de Asma del Hospital por la Dra. M^a Eugenia Rouco como investigadora principal, tal como recoge el ACTA de reunión de fecha 17/05/2022.

Lo que firmo en Barcelona a 24 de mayo de 2022.

Firmado:
Secretaria técnica



Fecha:
2022.05.24
16:43:27
+02'00'

10. ANEXOS



Es responsabilidad del promotor garantizar que todos los investigadores asociados con este proyecto conozcan las condiciones de aprobación y los documentos aprobados.

Se debe informar a la Secretaría del CEIm mediante una enmienda, informe anual de seguimiento o notificación, de:

- Cualquier cambio significativo en el proyecto y la razón de ese cambio, incluida una indicación de las implicaciones éticas (si las hubiera);
- Eventos adversos graves en los participantes y la acción tomada para abordar esos efectos;
- Cualquier otro evento imprevisto o inesperado, como desviaciones de protocolo;
- El cambio de Investigador Principal;
- Informe anual de seguimiento;
- La fecha de finalización del estudio;
- Informe final del estudio y/o publicación de resultados.

Anexo I. Composición del CEIm Parc de Salut Mar

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

En dicha reunión del Comité se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador o se detecte conflicto de interés, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Presidenta	Dra. Marta Guix Arnau, Oncología Médica
Vicepresidenta	Dra. Ana Maria Aldea Perona, Farmacóloga Clínica
Secretaria técnica	Sra. Cristina Llop Julià, Bióloga
Vocal	Dra. Anna Oliveras Serrano, Nefrología
Vocal	Dr. Antonio Montes Pérez, Anestesiología y Reanimación
Vocal	Sra. Assumpció Álvarez Carrera, Farmacéutica Atención Primaria
Vocal	Dra. Blanca Sánchez González, Hematología
Vocal	Dr. David Benaiges Boix, Endocrinología
Vocal	Sr. Lluís Berenguer Maimó, Arquitecto. Miembro Lego
Vocal	Dr. Helmut Schröder, Epidemiología y Salud Pública
Vocal	Dra. Mercè Espona Quer, Farmacéutica Hospitalaria
Vocal	Dra. Marta Ferran Farrés, Dermatología
Vocal	Sra. María de los Angeles Jodar Sánchez. Lda. en Derecho. Servicio de Atención al Ciudadano.
Vocal	Sra. Azucena Justicia Díaz, Enfermera
Vocal	Dra. Patricia Díaz Pellicer, Farmacóloga Clínica
Vocal	Sr. Ramon Figueras Sabater, Abogado
Vocal	Dra. Silvia Tórtola Pérez, Bióloga

CEIm – Parc de Salut MAR

Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 79 | Fax 93 316 06 36

ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat | <https://www.imim.es/comitesetics/ceic/index.html>

10. ANEXOS

10.15. Anexo 15. OPT-OMA-ASTHMA: Comparación de las características basales según el grupo de reducción de omalizumab

Tabla A 6. Comparación de las características basales según el grupo de reducción de omalizumab.

Características demográficas (N=22)	p-valor
Edad (años)	0,746
Sexo (femenino)	0,691
Raza (caucásico)	1,000
Peso (kg)	0,264
IMC (kg/m ²)	0,546
Obesidad (> 30 kg/m ²)	1,000
Hábito tabáquico	0,675
Comorbilidades, RSC	1,000
Reflujo	1,000
Poliposis	1,000
Charlson	0,717
Características clínicas, funcionales y biomarcadores al inicio de omalizumab	
Duración de asma grave (años)	0,872
Puntuación ACT	0,557
Nº Exacerbaciones	0,805
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	0,799
FE _{NO} (ppb)	0,714
Eosinofilia (células/μL)	0,673
Basofilia (células/μL)	0,551
IgE (UI/mL)	0,842
Evolución del asma y del tratamiento con omalizumab	
Persistencia con omalizumab (años)	0,872
Dosis omalizumab (mg)	0,674
Frecuencia de administración	1,000
Dosis total en un mes (mg)	0,929

Las comparaciones se hicieron con t-test (paramétricas), prueba U de Mann-Whitney (no paramétricas) y test exacto de Fischer (cuantitativa).

ACT: Asthma control test; FE_{NO}: fracción de óxido nítrico exhalada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal.

10. ANEXOS

10.16. Anexo 16. OPT-OMA-ASTHMA: Distribución de los pacientes según la reducción de dosis de omalizumab y el tipo de intervención

Tabla A 7. Distribución de los pacientes según la reducción de dosis de omalizumab y el tipo de intervención.

N paciente	Dosis inicial	Intervención 1	Intervención 2
2	600 mg/4s	450 mg/4s	450 mg/4s
6	300 mg/4s	225 mg/4s	225 mg/4s
8	375 mg/2s	600 mg/4s	600 mg/4s
10	375 mg/2s	600 mg/4s	600 mg/4s
14	600 mg/4s	450 mg/4s	450 mg/4s
16	600 mg/2s	450 mg/2s	450 mg/2s
18	600 mg/4s	450 mg/4s	450 mg/4s
20	450 mg/2s	600 mg/4s	600 mg/4s
23	450 mg/4s	300 mg/4s	300 mg/4s
24	300 mg/4s	225 mg/4s	225 mg/4s
1	450 mg/2s	600 mg/4s	450 mg/4s
3	375 mg/2s	600 mg/4s	450 mg/4s
5	600 mg/4s	450 mg/4s	300 mg/4s
7	600 mg/4s	450 mg/4s	300 mg/4s
9	600 mg/2s	450 mg/2s	600 mg/4s
11	300 mg/4s	225 mg/4s	150 mg/4s
13	450 mg/4s	300 mg/4s	225 mg/4s
15	600 mg/2s	450 mg/2s	600 mg/4s
17	600 mg/4s	450 mg/4s	300 mg/4s
19	450 mg/4s	300 mg/4s	225 mg/4s
21	375 mg/4s	300 mg/4s	225 mg/4s
25	450 mg/4s	300 mg/4s	225 mg/4s
4	600 mg/4s	450 mg/4s	450 mg/4s
12	300 mg/4s	225 mg/4s	225 mg/4s
22	450 mg/4s	300 mg/4s	225 mg/4s

La tabla se encuentra ordenada en 3 grupos: reducción final de la dosis (RDF) del 25% (verde), RDF del 50% (azul) y pacientes excluidos del estudio (gris).

10. ANEXOS

10.17. Anexo 17. Análisis coste-efectividad: descripción y comparación de características basales entre los grupos de RDF del 25% y del 50%

Tabla A 8. Análisis coste-efectividad: descripción y comparación de características basales entre los grupos de reducción del 25% y del 50%.

Características	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)	p-valor
Edad (años)	46 (± 18)	51 (± 20)	0,238
Sexo (mujeres)	5 (50%)	6 (55%)	1,000
Raza (caucásica)	10 (100%)	10 (91%)	1,000
Peso (kg)	75,3 ($\pm 13,3$)	76,0 ($\pm 13,0$)	0,793
IMC (kg/m ²)	27,4 ($\pm 5,6$)	28,0 ($\pm 4,4$)	0,934
Hábito tabáquico:			
No fumador	7 (70%)	6 (55%)	0,659
Ex-fumador	3 (30%)	5 (45%)	
Comorbilidades,			
Rinoconjuntivitis	4 (40%)	4 (36%)	1,000
Reflujo	2 (20%)	4 (36%)	1,000
Poliposis	1 (10%)	1 (9%)	1,000
Charlson	1 (± 1)	1 (± 2)	0,897
Duración asma grave	5,6 ($\pm 4,2$)	6,4 ($\pm 7,5$)	0,173
Duración de tratamiento con omalizumab (meses)	4,7 ($\pm 3,6$)	4,0 ($\pm 2,7$)	0,173
Frecuencia de administración (semanas),			
Cada 2 semanas	3 (30%)	4 (36%)	1,000
Cada 4 semanas	7 (70%)	7 (64%)	
Dosis omalizumab por administración (mg)	585 (± 278)	682 (± 303)	0,460
Dosis mensual (mg)	637,5 ($\pm 286,3$)	733,3 ($\pm 313,2$)	0,589

10. ANEXOS

Características	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)	p-valor
Biomarcadores basales,			
IgE basal (UI/mL)	700,8 ($\pm$ 406,1)	938,1 ($\pm$ 664,5)	0,101
Eosinófilos (cél/ μ L)	267,5 ($\pm$ 135,8)	195,5 ($\pm$ 89,4)	0,260
FE _{NO} (ppb)	36 ($\pm$ 23)	33 ($\pm$ 20)	0,829
Variables clínicas basales,			
Puntuación ACT (puntos)	24 ($\pm$ 1)	24 ($\pm$ 1)	1,000
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	86 ($\pm$ 11,3)	82,1 ($\pm$ 7,6)	0,269
FEV ₁ pre-salbutamol (L)	2,8 ($\pm$ 0,8)	2,7 ($\pm$ 0,8)	0,560
Nº exacerbaciones 6 meses anteriores	0 ($\pm$ 0)	0 ($\pm$ 0)	NA

Las variables cuantitativas se expresan como media $\pm$ DE; la comparación entre grupos se realizó con la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney según procediera. Color verde: grupo RDF 25% y color azul: grupo RDF 50%.

ACT: Asthma control test; DE: desviación estándar; FEV₁: volumen espiratorio forzado; IgE: inmunoglobulina E; IMC: índice de masa corporal; N: número; NA: no aplica; ppb: partes por billón; RDF: reducción dosis final.

10. ANEXOS

10.18. Anexo 18. Análisis coste-efectividad: descripción y comparación de costes entre los grupos de RDF del 25% y del 50%

Tabla A 9. Análisis coste-efectividad: descripción de costes entre los grupos de reducción del 25% y del 50% en cada período.

Tipo de coste (€)	PRE- INTERVENCIÓN (N=21)		POST-INTERVENCIÓN (N=21)		SEGUIMIENTO (N=11)	
	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)	RDF 25% (N=5)	RDF 50% (N=6)
Coste sanitaria total	15.875 (±7.126)	18.872 (±7.972)	14.565 (±5.626)	14.101 (±5.158)	11.471 (±4.378)	9.935 (±4.027)
Costes directos:						
Medicación omalizumab (€)	14.976 (±7.115)	17.455 (±7.750)	11.328 (±5.539)	10.821 (±4.953)	11.136 (±4.378)	9.600 (±4.027)
Consultas atención primaria (€)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	3 (±10)	0 (±0)	0 (±0)
Consultas especialista	552 (±247)	711 (±191)	2.070 (±0)	2.070 (±0)	690 (±0)	690 (±0)
Hospitalizaciones	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)
Visitas a urgencias	0 (±0)	20 (±65)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)
Visita enfermería	215 (±319)	544 (±602)	631 (±333)	674 (±383)	195 (±0)	195 (±0)
Analíticas	51 (±14)	52 (±19)	261 (±43)	273 (±16)	90 (±0)	90 (±0)
Espirometrías	80 (±42)	91 (±49)	275 (±106)	259 (±107)	50 (±0)	50 (±0)
Envases de salbutamol	1 (±1)	0 (±1)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)
Envases de GCO	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE y los valores se presentan en €.

Color naranja: pre-reducción, color rosa: post-reducción y color gris: seguimiento. Color verde: grupo RDF 25% y color azul: grupo RDF 50%. GCO: glucocorticoides orales.; RDF: reducción de dosis final.

10. ANEXOS

Tabla A 10. Análisis coste-efectividad: comparación de costes entre los grupos de RDF del 25% y del 50% en cada período.

Tipo de coste	PRE- INTERVENCIÓN	POST-INTERVENCIÓN	SEGUIMIENTO
	p-valor (N=21)	p-valor (N=21)	p-valor (N=11)
Coste total sanitario	0,377	0,846	0,560
Costes directos:			
Medicación omalizumab	0,356	0,851	0,560
Consultas atención primaria	NA	0,756	NA
Consultas especialista	0,173	1,000	1,000
Hospitalizaciones	NA	NA	NA
Visitas a urgencias	0,756	NA	NA
Visita enfermería	0,251	0,835	NA
Analíticas	1,000	0,426	NA
Espirometrías	0,654	0,736	NA
Envases de salbutamol	NA	NA	NA
Envases de GCO	NA	NA	NA

La comparación entre grupos se realizó con la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney según procediera.

Color naranja: pre-reducción, color rosa: post-reducción y color gris: seguimiento. GCO: glucocorticoides orales; NA: no aplica, en los casos en que el coste fue 0 € en ambos períodos.

10. ANEXOS

10.19. Anexo 19. Análisis coste-efectividad: descripción y comparación de las variables de efectividad entre los grupos de RDF del 25% y del 50%

Tabla A 11. Análisis coste-efectividad: descripción de las variables de efectividad entre los grupos de reducción del 25% y del 50% en cada período.

Variables de efectividad	PRE- INTERVENCIÓN (N=21)		POST-INTERVENCIÓN (N=21)		SEGUIMIENTO (N=11)	
	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)	RDF 25% (N=5)	RDF 50% (N=6)
Puntuación ACT	24 (±1)	24 (±2)	23 (±1)	24 (±1)	24 (±1)	24 (±1)
Número de pacientes con Puntuación ACT ≥ 20 puntos	10 (100%)	11 (100%)	10 (100%)	11 (100%)	5 (100%)	6 (100%)
Número de exacerbaciones en 12 meses	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)
Número de pacientes sin exacerbaciones	10 (100%)	11 (100%)	10 (100%)	11 (100%)	5 (100%)	6 (100%)
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	86 (±11)	81 (±7)	88 (±10)	82 (±10)	94 (±15)	86 (±16)
FEV ₁ pre-salbutamol (L.)	2,8 (±0,8)	2,5 (±0,9)	2,8 (±0,8)	2,6 (±0,9)	2,8 (±0,9)	2,4 (±1,1)
FE _{NO} (ppb)	36 (±23)	33 (±19)	36 (±17)	27 (±8)	23 (±9)	26 (±8)
Uso de salbutamol (envases/año)	0,4 (±0,5)	0,1 (±0,3)	0 (±0)	0,1 (±0,3)	0 (±0)	0 (±0)
Uso de GCO (envases/año)	0,2 (±0,4)	0,1 (±0,3)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)	0 (±0)

Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE y los valores se presentan en €.

Color naranja: pre-reducción, color rosa: post-reducción y color gris: seguimiento. Color verde: grupo RDF 25% y color azul: grupo RDF 50%. RDF: reducción de dosis final.

ACT: Asthma control test; FEV₁: volumen espiratorio forzado; FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico; GCO: glucocorticoides orales; RDF: reducción de dosis final.

10. ANEXOS

Tabla A 12. Análisis coste-efectividad: comparación de las variables de efectividad entre los grupos de RDF del 25% y del 50% en cada período.

Variable de efectividad	PRE- INTERVENCIÓN p-valor (N=10)	POST-INTERVENCIÓN p-valor (N=11)	SEGUIMIENTO p-valor (N=11)
Puntuación ACT	0,841	0,199	0,261
Número de pacientes con Puntuación ACT $\geq$ 20 puntos	NA	NA	NA
Número de exacerbaciones en 12 meses	NA	NA	NA
Número de pacientes sin exacerbaciones	NA	NA	NA
FEV ₁ pre-salbutamol (%pred.)	0,269	0,203	0,431
FEV ₁ pre-salbutamol (L.)	0,395	0,527	0,496
FE _{NO} (ppb)	0,812	0,404	0,575
Uso de salbutamol (envases/año)	0,106	0,353	NA
Uso de GCO (envases/año)	0,500	NA	NA

La comparación entre grupos se realizó con la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney según procediera.

Color naranja: pre-reducción, color rosa: post-reducción y color gris: seguimiento.

GCO: glucocorticoides orales; RDF: reducción dosis final.

10. ANEXOS

10.20. Anexo 20. Análisis coste-efectividad: comparación de diferencias de costes pre y post intervención en cada grupo de RDF (período: previo – 1^{er} año)

Tabla A 13. Análisis coste-efectividad: comparación de diferencias coste pre y post intervención en cada grupo de RDF (período: basal – 1^{er} año).

Tipo de coste €	p-valor (IC 95%) (n=21)	
	RDF 25% (N=10)	RDF 50% (N=11)
Coste sanitaria total	0,049 (1.403-2.619)	0,0004 (2.756-6.786)
Costes directos:		
Medicación omalizumab	<0,0001 (2.445-4.851)	<0,0001 (4.688-8.577)
Consultas atención primaria	NA	NA
Consultas especialista	0,002 (-1.840- -1.380)	0,001(-1.610- -1.150)
Hospitalizaciones	NA	NA
Visitas a urgencias	NA	NA
Visita enfermería	0,004 (-715- -65)	0,285 (-520-325)
Analíticas	0,002 (-240- -180)	0,001 (-270- -180)
Espirometrías	0,002 (-300- -100)	0,0002 (-234--102)
Envases de salbutamol	0,500 (-2-0)	1,000 (0-0)
Envases de GCO	0,500 (-2-0)	1,000 (0-0)

El valor de p corresponde a la comparación pre–post dentro de cada grupo (t de Student para muestras apareadas o test de Wilcoxon, según procediera). Se expresan los intervalos de confianza al 95%. Color verde: RDF 25% y color azul: RDF 50%.

GCO: glucocorticoides orales; NA: no aplica, en los casos en que el coste fue 0 € en ambos períodos; RDF: reducción de dosis final.

10. ANEXOS

10.21. Anexo 21. Análisis coste-efectividad: comparación de diferencias de costes pre y seguimiento en cada grupo de RDF (período: previo – seguimiento)

Tabla A 14. Análisis coste-efectividad: comparación de diferencias coste pre y post intervención en cada grupo de RDF (período: basal – seguimiento).

Tipo de coste (€)	p-valor (IC 95%) (n=11)	
	RDF 25% (n=5)	RDF 50% (n=6)
Coste sanitaria total	0,002 (3.285-4.947)	0,003 (5.564 to 15.156)
Costes directos:		
Medicación omalizumab	0,0008 (2.390-4.522)	0,003 (4.798-13.122)
Consultas atención primaria	NA	NA
Consultas especialista	0,500 (-460-0)	1,000 (-230-230)
Hospitalizaciones	NA	NA
Visitas a urgencias	NA	NA
Visita enfermería	0,813 (-195-650)	0,125 (-65-1.430)
Analíticas	0,063 (-60- -30)	0,031 (-60- -30)
Espirometrías	1,000 (0-100)	0,250 (0-50)
Envases de salbutamol	0,063 (0-2,5)	0,125 (0-2,5)
Envases de GCO	0,500 (0-0)	1,000 (0-0)

El valor de p corresponde a la comparación pre–post dentro de cada grupo (t de Student para muestras apareadas o test de Wilcoxon, según procediera). Se expresan los intervalos de confianza al 95%.

Color verde: RDF 25% y color azul: RDF 50%.

GCO: glucocorticoides orales; NA: no aplica, en los casos en que el coste fue 0 € en ambos períodos; RDF: reducción de dosis final.

10. ANEXOS

10.22. Anexo 22. Desarrollo ELISA: resumen del total de experimentos

Tabla A 15. Resumen del total de experimentos.

Número	Procedimiento	Resultado (idea principal)
ENR_001	Fijar 2 µg/mL de IL-5 y 2 µg/mL de IL-5 Rα	No se produce una disminución proporcional en la absorbancia (abs)
ENR_002	Fijar 4 µg/mL de IL-5 y 25 µg/mL de mepo	Problema en la lectura
ENR_003	Fijar 4 µg/mL de IL-5	Saturación a [mepo] 5 y 50 µg/mL
ENR_004	Fijar 2,5 µg/mL de benra	Se establece rango de IL-5 Rα entre 0,01 - 0,1 µg/mL
ENR_005	Rango de IL-5R	Saturación entre intervalos de IL-5 Rα 0,05 - 0,1 µg/mL
ENR_006	Fijar 2 µg/mL de IL-5 Rα	No diferencias a [benra] entre 0,5 y 1 µg/mL
ENR_007	Fijar 2,5 µg/mL de benra	Idem que ENR_005
ENR_008	Fijar 2 µg/mL de IL-5 Rα	Replicados no coherentes
ENR_009	Fijar 1 y 2 µg/mL de IL-5 Rα	A 1 µg/mL: saturación en todas las [benra]. A 2 µg/mL: saturación a partir de [benra] > 2,5 µg/mL
ENR_010	Fijar 2 y 4 µg/mL de IL-5 Rα	A 2 µg/mL más diferencia entre la abs de distintas [benra]
ENR_011	Fijar 0,2, 1, 2 y 4 µg/mL de IL-5	Se fija IL-5 Rα 2 µg/mL
ENR_012	Se prueba [benra] entre 0,001 y 2,5 µg/mL	Problema de lectura o saturación
ENR_013	Idem ENR_011	No hay un aumento de señal proporcional
ENR_014	Idem ENR_012	Aumento de seña progresivo
ENR_015	Se prueba [mepo] entre 1,5 y 25 µg/mL	Se fija IL-5 2 µg/mL
ENR_016	Se modifica [IL-5 Rα] a 0,2, 1 y 2 µg/mL	Señales de absorbancia crecientes
ENR_017	No se añadió IL-5	Saturación
ENR_018	Idem ENR_016	Interferencias con HRP-Fc-a-IgG o bien con mepolizumab
ENR_019	Se uso [IL-5 Rα] a 0,2, 1 y 2 µg/mL en BC/C 0,1 M	0,2 µg/mL: no diferencias en abs
ENR_020	Se uso [IL-5 Rα] a 2, 4 y 8 µg/mL en BC/C 0,1 M en placas <i>half área</i>	1 µg/mL: a [benralizumab] entre 0,01 y 0,05 µg/mL no diferencias en abs
		2 µg/mL: saturación
		HRP-Fc-a-IgG con o sin mepolizumab dio señal
		Mayor diferencia de señales con [IL-5 Rα] 2 µg/mL
		0,2 µg/mL: no diferencias en abs
		1 µg/mL: a [benralizumab] entre 0,25 y 2 µg/mL se observó meseta
		2 µg/mL: aumento progresivo mínimo
		Con estas placas se fija [IL-5 Rα] 2 µg/mL
		Se descarta [benralizumab] de 0,015 µg/mL y se propuso 2,5 µg/mL

10. ANEXOS

ENR_021	Igual que ENR_020 pero paso de inmovilización en 2h y a 37°C	Todos los resultados fueron 0,05 de abs Se descartó estas condiciones
ENR_022	ENR_020 con diferentes [benra]	Resultados válidos con [IL-5 Rα] 2 µg/mL
ENR_023	En las placas <i>half área</i> , se fija 1, 2, 3 y 4 µg/mL de IL-5 Rα	Se fija IL-5 Rα 2 µg/mL
ENR_024	[IL-5 Rα] 2 µg/MI en BC/C 0,1 M (<i>half area</i>)	Absorbancia baja, posible error de lectura (Ac2 o sustrato)
ENR_025	Idem ENR_024	R ² =0,9553, pero valores de absorbancia bajos
ENR_026	Fijar 1, 2,3 y 4 µg/mL de IL-5 con BC/C 0,1M y placas <i>half área</i>	Absorbancia saturada
ENR_027	Idem ENR_024	Resultados similares
ENR_028	Fijar 2 µg/mL de IL-5	Saturación
ENR_029	Igual que ENR_025 pero con dilución 1:100 PBS-BSA 1% de los estandares	La absorbancia fue menor
ENR_030	Idem pero preparación de los estándares en suero y posterior dilución 1:100 PBS-BSA 1%	Saturación
ENR_031	Se comparó BC/C 0,1 M y citrato 10 mM para [IL-5 Rα] a 2 µg/mL y estándares en suero	Saturación con ambos tampóns y con o sin IL-5 Rα inmovilizado
ENR_032	Idem pero se usó ELISA coating tampón frente a BC/C 0,1 M	Saturación
ENR_033	Se uso [IL-5] a 2 µg/mL en ELISA coating tampón (comercial) y estándares en suero	Saturación
ENR_033	Se uso [IL-5] a 2 µg/mL en coating tampón y estándares en suero Tampón de bloqueo: ELISA ultrablock, synblock y PBSA-BSA 1%	Saturación
ENR_034	Se uso [IL-5 Rα] a 2 µg/mL en coating tampón y estándares en suero Tampón de bloqueo: ELISA ultrablock, synblock y PBSA-BSA 1%	Saturación
ENR_036	Modificación condiciones: - Tiempo lavado: 1 min x4 - % Tween: a 0,1% - T y tª paso 3: tª amb y 1h - T paso 4: 30 min - HRP-a-Fc-IgG. 1:10.000	Saturación
ENR_037	Modificación condiciones: - Tiempo lavado: 1 min x4 - % Tween: a 0,1% - T y tª paso 3: tª amb y 1h - T paso 4: 30 min - HRP-a-Fc-IgG. 1:10.000	Saturación

10. ANEXOS

ENR_038	Idem que ENR_036 pero aumentando la % de dilución de los estándares (1/100 a 1/100.000)	A dilución 1/10.000 y 1/100.000 no diferencia con el fondo Resultado no coherentes
ENR_039	Idem que ENR_037 pero aumentando la % de dilución de los estándares (1/100 a 1/100.000)	Suero diluido a: 1/100: 0,866 1/1.000: 0,214 1/10.000: 0,140
ENR_040	Idem que ENR_038 pero añadiendo [mepo] 0, 0,1, 1, 10, 100 µg/mL y 1 mg/mL	Se observaron diferencias en cuanto a los diferentes % de diluciones y [mepo]
ENR_041	Idem pero añadiendo [benra] 0, 0,1, 1, 10, 100 µg/mL y 1 mg/mL	Se observaron diferencias en cuanto a los diferentes % de diluciones y [benra]
ENR_042	Idem ENR_041	Resultados contaminados
ENR_043	Idem pero comparando: - Tampón de captura: BC/C 0,1 M y BUF030A - Tampón de bloqueo: BUF033, BUF034 y PBS/BSA 1% - Dilución estándar: suero o PBS/BSA 1% - Diferentes % diluciones	Para una señal de fondo mínima (<0,2), el mejor resultado fue diluir a 1/10.000 Se fijó no diluir más de 1/1.000
ENR_044	Condiciones: BC/C 0,2M; bloqueo con PBS/BSA 1%, estándares en suero y diluidos a 1/100 y 1/1000 Se compararon dos Ac2	A 1/100: saturación Posible contaminación
ENR_045	Se uso [IL-5 Rα] a 2 µg/mL en BC/C 0,2 M, bloqueo con PSA/BSA 1% y estándares en suero y diluidos 1/100 Pruebo placas MaxiSorp	Reactivos contaminados
ENR_046	Idem ENR_040 pero con BC/C 0,2 M	No hay señal, en todos se vió absorbancia de 0,05
ENR_047	Idem ENR_040	A 1/100: abs de 1,512 y 1,869 A 1/1000: abs de 0,676 y 1,250
ENR_048	Idem pero [benra] entre 3,125 µg/mL y 200 µg/mL en suero y dilución 1/100	Resultados incoherentes
ENR_049	Varias [IL-5] con 1 µg/mL de mepo	Saturación con mepo R ² =0,999 con 5A10-biotina
ENR_050	Varias [IL-5] y [Mepo] a 1 µg/mL en PBST-BSA a diluciones 1/10, 1/100 y 1/1000	Saturación con mepo R ² =0,9975 con 5A10-biotina
ENR_051	Comparación de dos Ac2	Saturación en ambos casos
ENR_052	Varias [IL-5] y [Mepo] a 20 µg/mL en suero a diluciones 1/10, 1/100, 1/1000 y 1/10000	1/10: saturación 1/100: abs similares en todas las [IL-5] (≈0,350) 1/1000 y 1/10000: sin señal

10. ANEXOS

ENR_053	[IL-5] a 250, 500, 1000 y 5000 pg/mL y [mepo] a 20 µg/mL a 1/1000	Saturación incluso sin IL-5 ni mepolizumab Se fija dilución 1/10000
ENR_054	Se usaron tampones comerciales para diluir mepo (RD6-12, RD6-12+AC, RD5P, RD5P+AC, PBS-BSAT)	Alta variabilidad de resultados Se seleccionó RD5P para siguientes ensayos
ENR_055	Idem (RD5P, RD5T, RD65, PBS-BSAT) Dilución reducida a 1/100	No se pudieron analizar resultados por fallo en el espectrofotómetro
ENR_056	Idem	Sin diferencias entre [IL-5]
ENR_057	Biotina y mepo diluidos en suero y RD5P	Diferencias en blancos y en [IL-5] 0 pg/mL entre mepo y biotina
ENR_058	Idem pero se modificó el Ac2 (Fab') ₂ en mepo	Biotina, en suero: sin señal, con tampón comercial: señal coherente Mepo, en suero: resultados incoherentes y en tampón comercial: señal coherente
ENR_059	ELISA kit benralizumab	Se distinguen diferentes señales. Resultados coherentes (preliminares)
ENR_060	ELISA kit benralizumab	Kit defectuoso
ENR_061	Idem ENR_059	Datos no reproducibles
ENR_062	Uso Maxisorp+ Ac2 específico frente a IgG1	Se observa discriminación inter e intraindividual
ENR_063	Dilución HRP-a-Fc-IgG1	Aumento de la señal, pero efecto <i>hook</i> con señal baja
ENR_064	Se modifica [IL-5Rα]	No se modifica la señal
ENR_065	Se usa BSA pura	No se modifica la señal

Abs: absorbancia; Ac2: anticuerpo secundario; Benra: benralizumab; h; hora; Idem: mismo procedimiento que experimento anterior; mepo: min: minuto; T: tiempo; t^a: temperatura; []: concentración.

10.23. Financiación

El presente trabajo de tesis doctoral ha sido posible gracias a la financiación recibida a través de los siguientes proyectos y ayudas:

- Ayuda de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH), concedida en el marco de *Ayuda a la Investigación en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria 2021-2022 'AI-FEFH 2021-2022'*.
- Ayuda de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), concedida en el marco de *Ayudas a la Investigación SEPAR*.

Esta financiación permitió la ejecución del estudio clínico, el análisis de muestras biológicas y el desarrollo de los métodos experimentales incluidos en esta tesis.

