

Nucala: Innovación, experiencia y nuevas fronteras en tratamiento

Dra. M. Angélica Marinovic M
Inmunología y Alergias
Clínica Santa María



Conflictos de interés

He recibido honorarios de GSK por esta presentación

“Estas diapositivas no fueron desarrolladas por GSK y el experto externo es responsable de cualquier consentimiento necesario de terceras partes”.



Temario

- Inflamación T2
- Asma severa y comorbilidades
- Comorbilidades T2 : RSCcPN, EREA
- Tratamiento biológico Asma grave eosinofílica (AGE) y comorbilidades
- Nucala (Mepolizumab) nuevas aprobaciones
- Conclusiones



Introducción

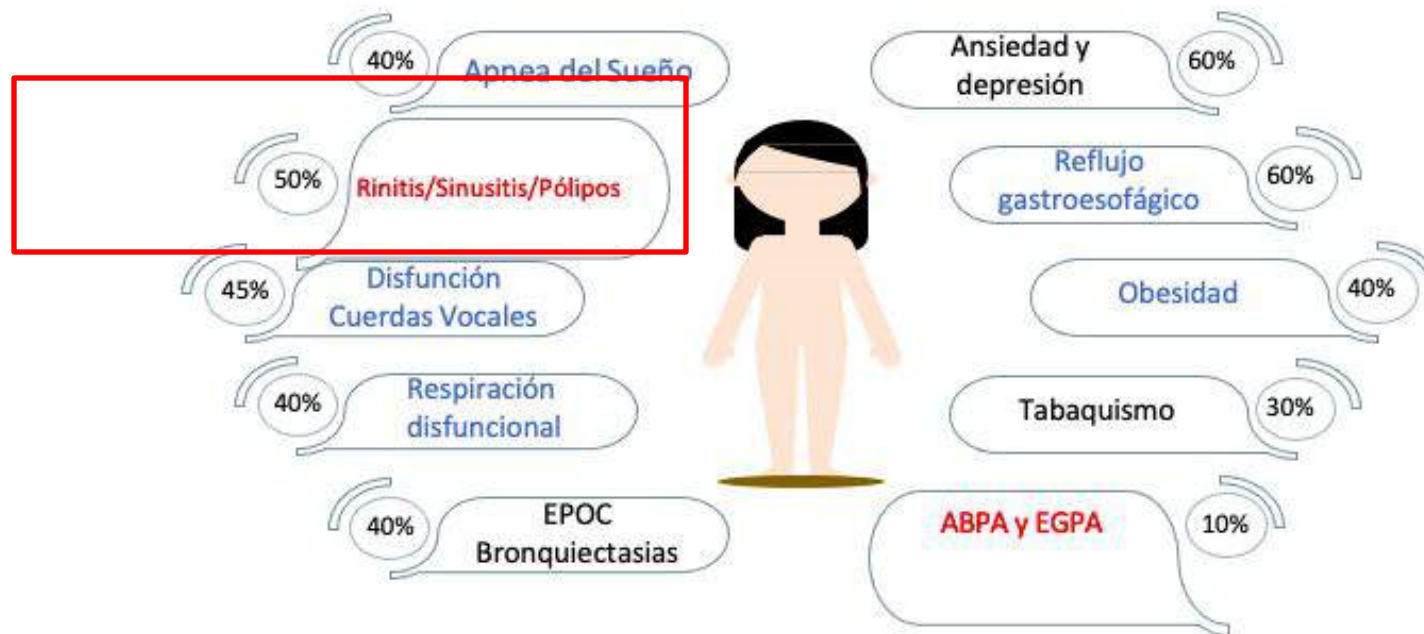
- Asma: patología inflamatoria crónica de la VA que afecta a 350 millones de personas a nivel global.
- 5-10% asma grave
- El asma grave eosinofílica y la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) representan patologías de alta impacto en calidad de vida, riesgo de exacerbaciones graves y alto costo

- **Objetivo tratamiento**

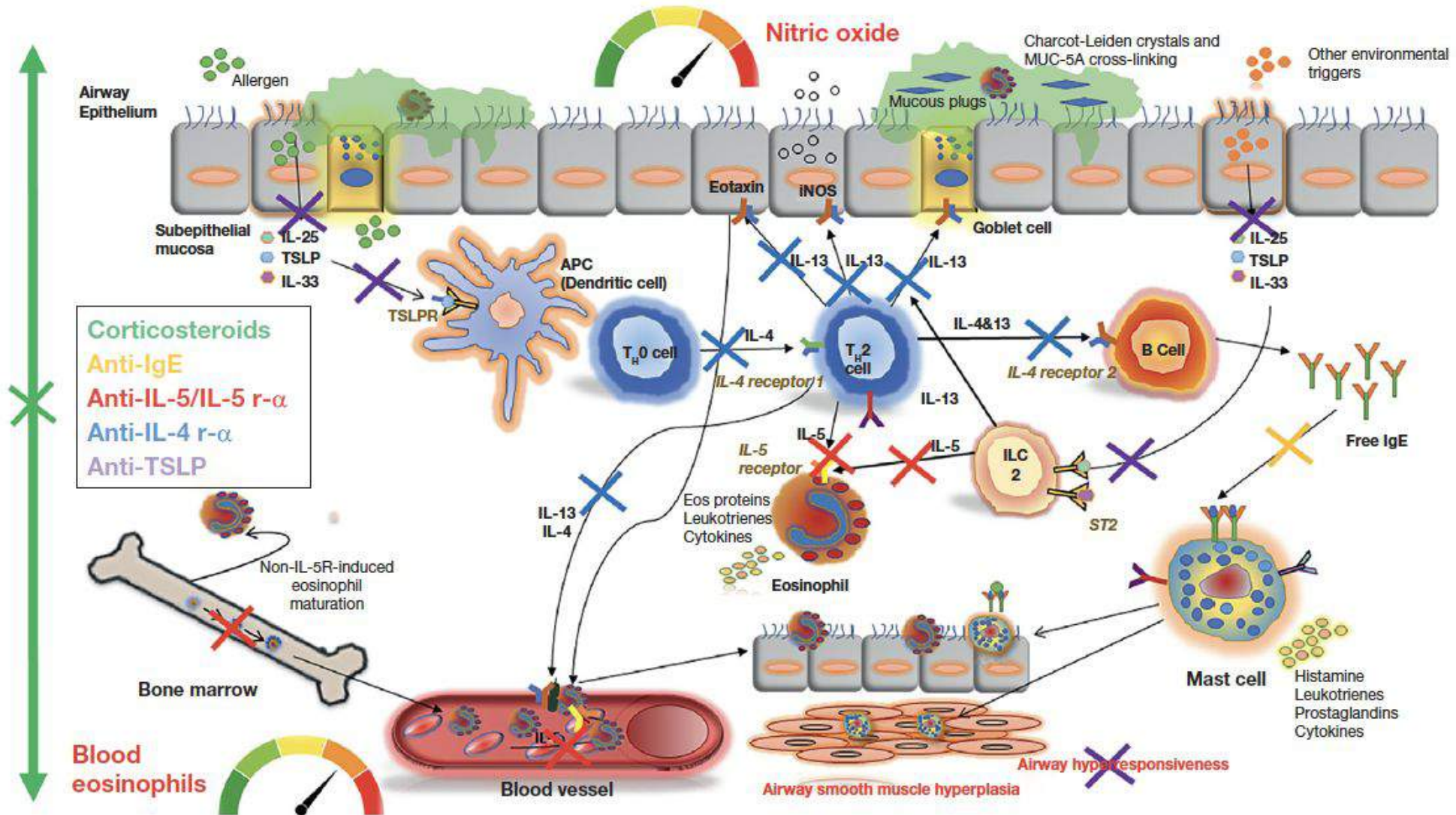
Control enfermedad, reduciendo síntomas, exacerbaciones y morbilidad asociada a corticoides



Evaluación de Comorbilidades



Inflamación T2 en vía aérea superior e inferior



La IL-5 es un poderoso impulsor de las enfermedades inflamatorias tipo 2^{1,2}

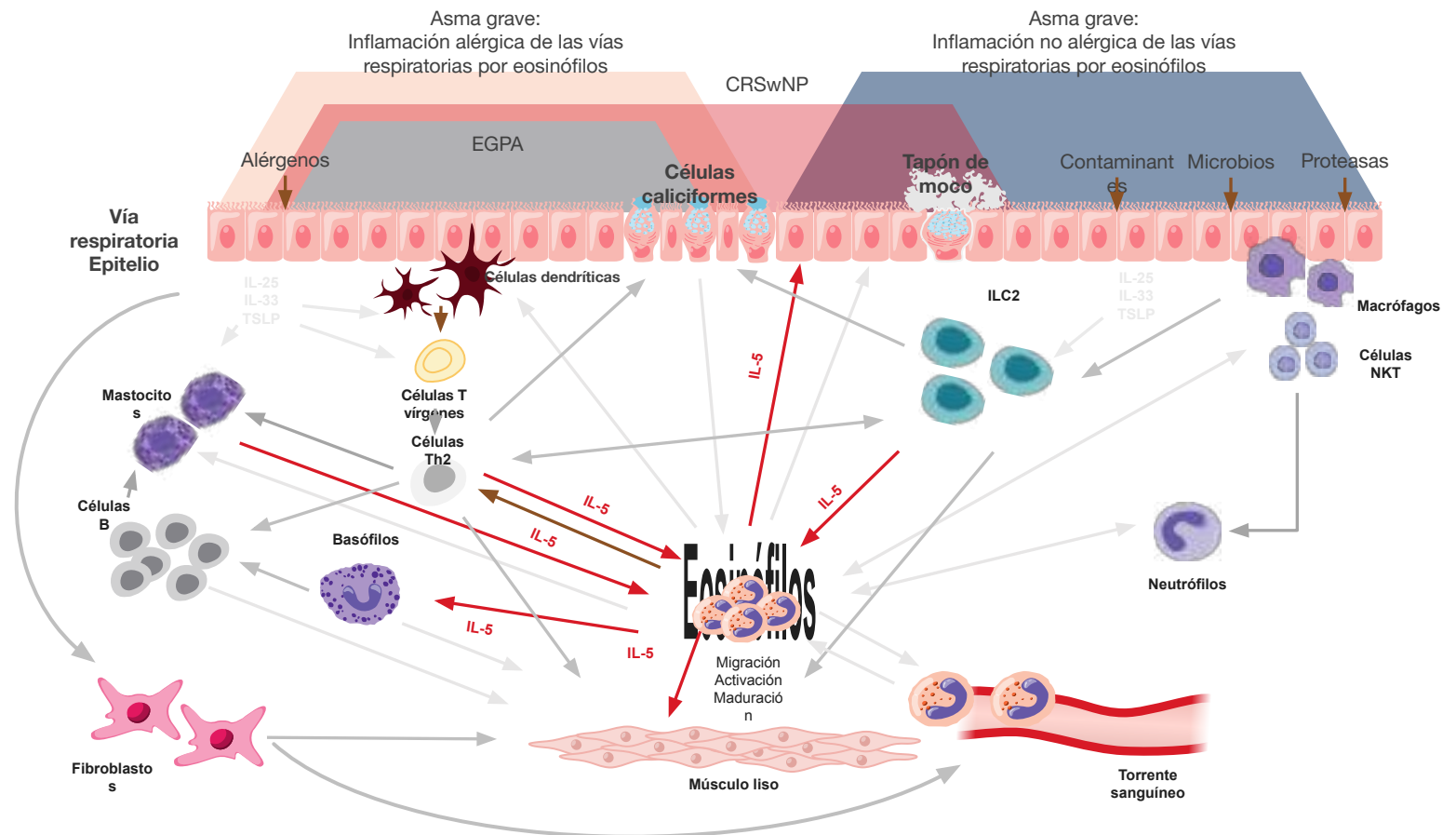
En **el asma grave**, la IL-5 promueve la **disfunción de la barrera epitelial**, el **desequilibrio inmunológico**, la **obstrucción de la mucosidad** y la **remodelación de las vías respiratorias**¹⁻⁸

En **CRSwNP**, la IL-5 promueve la formación de **pólipos**¹

En **EGPA**, la IL-5 desencadena la infiltración de **tejido eosinofílico**⁹

La inflamación tipo 2 vincula estas afecciones, con IL-5 como **mediador central**¹

Papel de la IL-5 en las enfermedades inflamatorias del tipo 2¹⁰

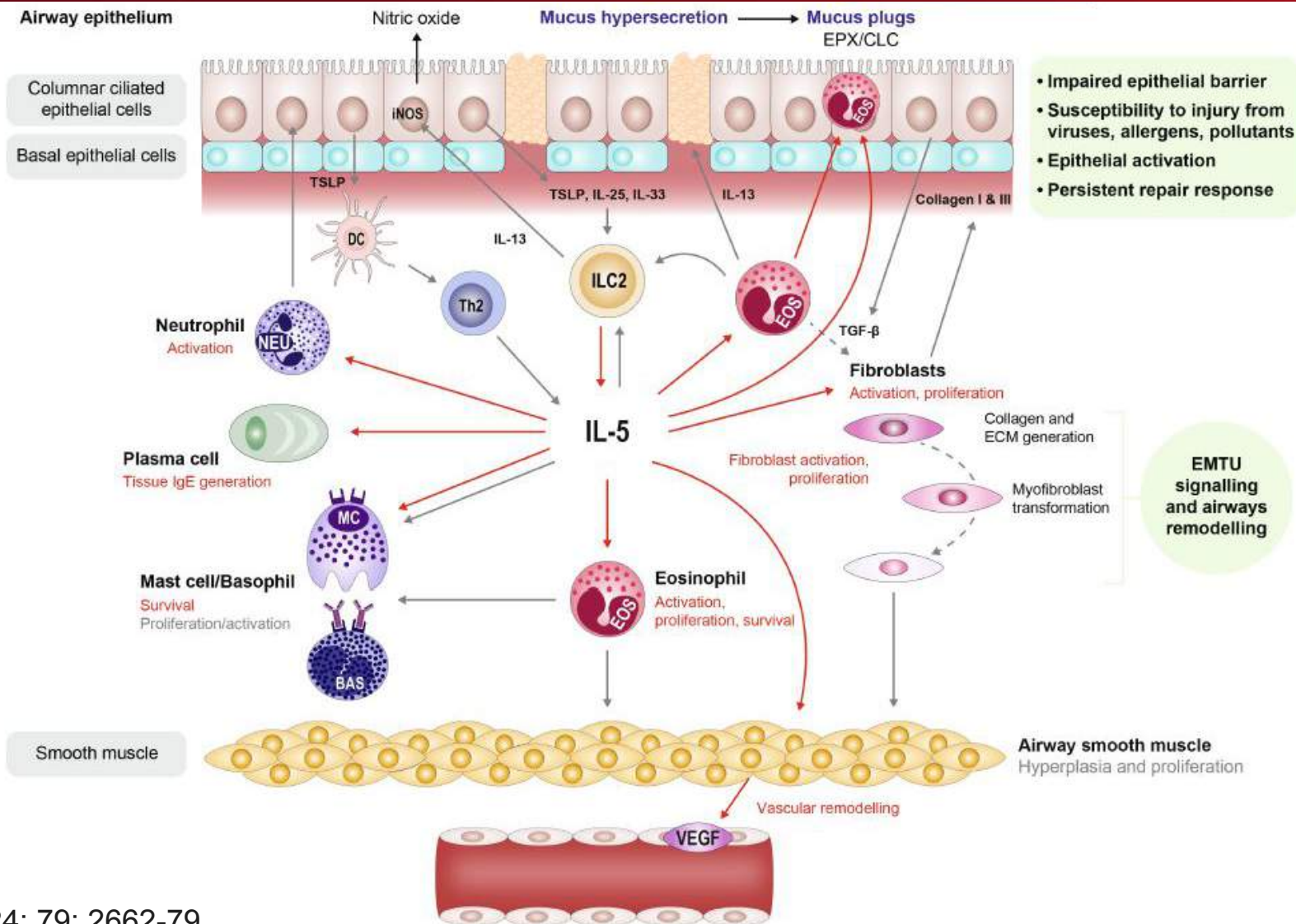


Adaptado de Bagnasco D, et al. 2024

CRSwNP, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; EGPA, granulomatosis eosinofílica con poliangitis; IL, interleucina; LC2, célula linfoide tipo 2 innata; NKT, célula asesina natural; Th2, T ayudante 2; TSLP: linfopoyetina del estroma tímico.

1. Bachert C, et al. *J Allerg Clin Immunol Pract.* 2023; 11:2630–2641; 2. Pelaia C, et al. *J Clin Med.* 2023; 12:3371; 3. Maspero J, et al. *ERJ Open Res.* 2022; 8:00576-2021; 4. Pelaia C, et al. *Fisiología frontal.* 2019; 10:1514; 5. Howell I, et al. *J Exp Med.* 2023; 220: e20221212; 6. Ueki S, et al. *J Allerg Clin Immunol.* 2016; 137:258–267; 7. Bajbouj K, et al. *Alergia.* 2023; 78:882–885; 8. Zhu Y, et al. *J Immunol.* 2011; 186; 516–526; 9. Chakraborty RK, et al. *Perlas de estadísticas.* 2023; 1–17; 10. Bagnasco D, et al. *EMJ.* 2024; 9(4):62–72;

IL-5 citoquina pleiotrópica orquesta inflamación T2 mas allá de los eosinófilos



Una mirada más allá del eosinófilo¹⁻⁹

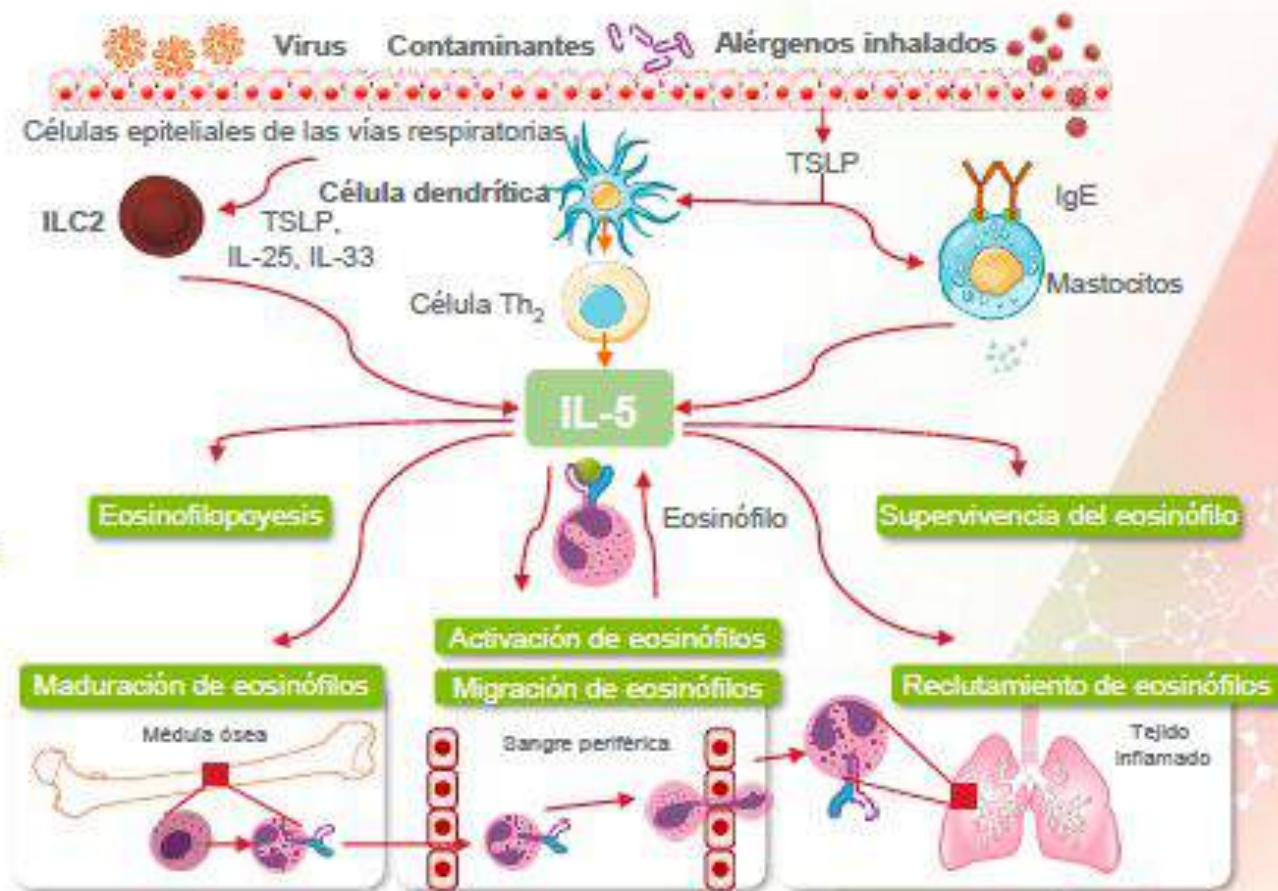
La IL-5 es la citocina principalmente responsable del crecimiento y la diferenciación, del reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos.¹

Funciones de la IL-5

- Diferenciación, maduración y supervivencia eosinófilos¹
- Acción de las proteínas de los gránulos^{2,3}
- Respuesta adaptativa (cél. dendríticas)⁴
- Aumento viscosidad moco^{3,5}
- Hipersecreción moco⁶
- Hiperplasia células calciformes⁶
- Integridad epitelial⁷
- Respuesta innata^{4,8}
- Hiperreactividad bronquial indirecta⁹



REMODELADO
TISULAR

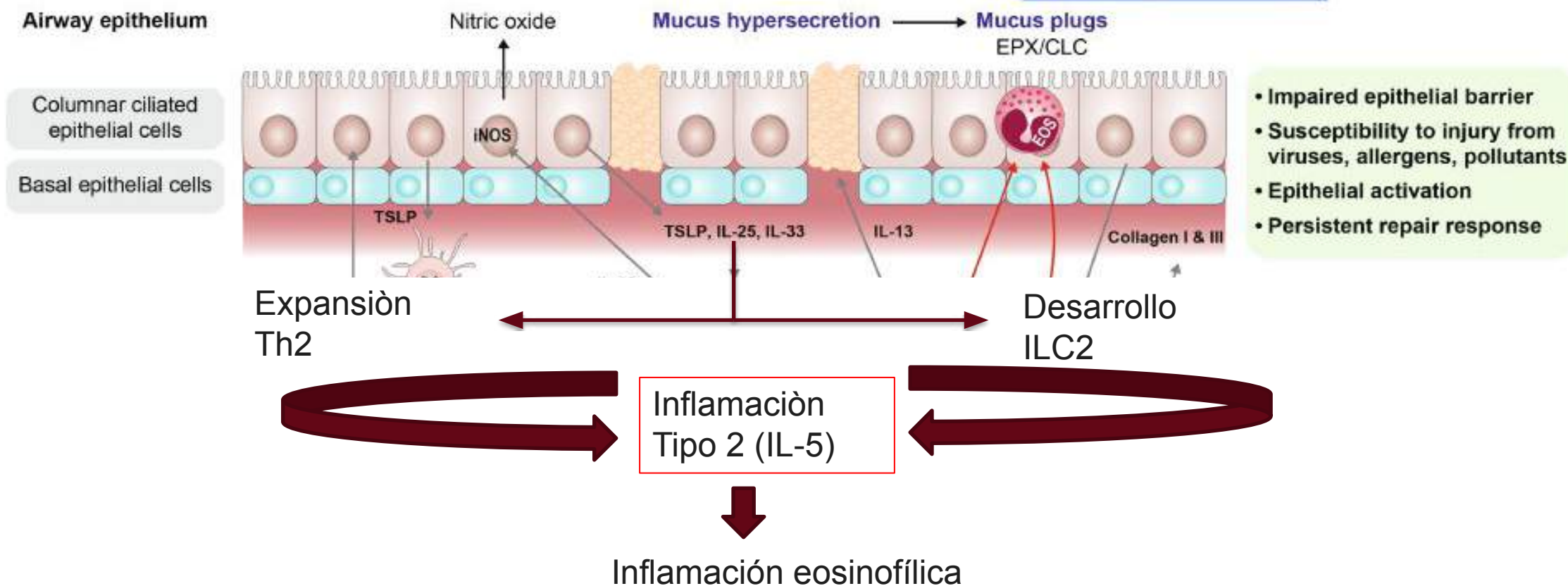


Adaptado de Pelaia C, et al. Front Physiol. 2019¹

Ig: inmunoglobulina; IL: Interleucina; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; ILC2: células linfoides innatas de tipo 2; IL: interleucina; Ig: inmunoglobulina

1. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol.* 2019 Dec 17;10:1514. 2. Acharya KR, Adzerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem.* 2014 Jun 20;289(25):17406-15. 3. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;8(1):86. Published 2020 Oct 29. 4. Lambrecht BN, Gall SJ. SnapShot: Integrated Type 2 Immune Responses. *Immunity.* 2015 Aug 18;43(2):408-408.e1. 5. Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, et al. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science.* 2019 May 24;364(6442):eaaw4295. 6. Lu Y, Huang Y, Li J, et al. Eosinophil extracellular traps drive asthma progression through neuro-immune signals. *Nat Cell Biol.* 2021 Oct 23;23(10):1060-1072. 7. Barretto KT, Brockman-Schneider RA, Kuipers I, et al. Human airway epithelial cells express a functional IL-5 receptor. *Allergy.* 2020 Aug 75(8):2127-2130. 8. Choi Y, Kim YM, Lee HR, et al. Eosinophil extracellular traps activate type 2 innate lymphoid cells through stimulating airway epithelium in severe asthma. *Allergy.* 2020 Jan 75(1):95-103. 9. Al-Shakhly T, Murphy RC, Parker A, et al. Location of eosinophils in the airway wall is critical for specific features of airway hyperresponsiveness and T2 inflammation in asthma. *Eur Respir J.* 2022 Aug 4;40(2):2101865.

IL-5 debilita la integridad de la barrera epitelial



IL-5 amplifica el riesgo de daño epitelial

↓ genes

Relacionados con mantener integra la función de la barrera epitelial

Relacionados con regulación de la Respuesta inmune

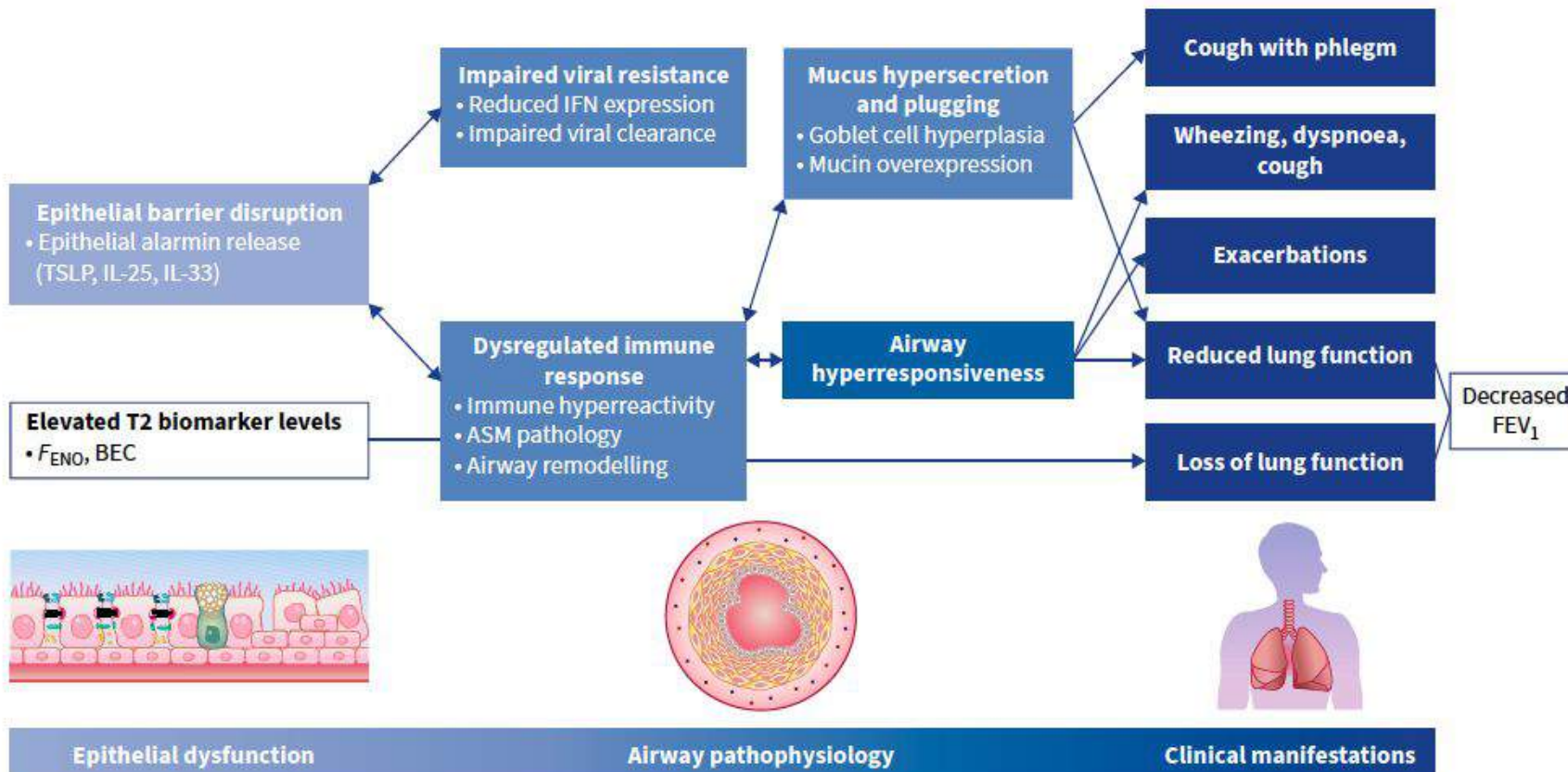
IL-5 activa IL-5R α en epitelio bronquial, cambiando expresión de genes que reducen integridad de barrera epitelial



IL-5 potencia el deterioro de la RI de ILC2 contra las infecciones virales

- Desbalance inmune altera la capacidad del organismo de responder eficazmente a infecciones virales, las cuales son desencadenantes comunes de exacerbaciones del asma
- Restaurar el balance inmunológico tiene el potencial de mejorar la resistencia a infecciones y reducir la necesidad de medicamentos

La disrupción epitelial de VA desencadena los procesos patogénicos en asma



Aumento de susceptibilidad a infecciones virales, tapones mucosos, desbalance inmune e HR VA empeora el resultado de los pacientes

IL-5 activa eosinófilos promoviendo formación de tapones mucosos

Mucus altamente elástico y viscoso congestiona la VA inferior.

La oxidación generada por eosinófilos forma mucus altamente elástico y viscoso difícil de eliminar, que se acumula en VA inferior.

En AGE los Tapones mucosos incrementan la susceptibilidad a infecciones de la VA y las exacerbaciones del asma.

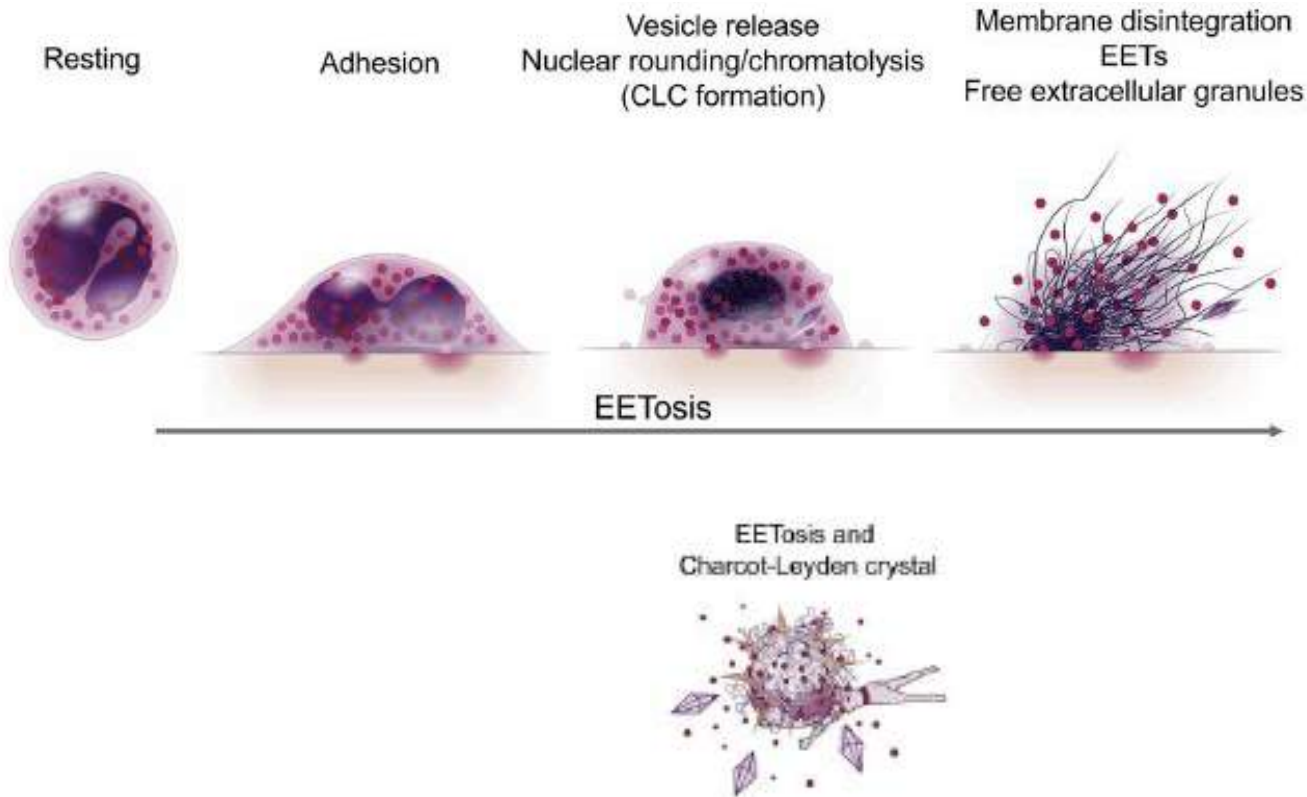
Dunican EM. J Clin Invest 2018; 128:997-1009

Russel RJ. Eur Respir J 2024; 63: 2301397

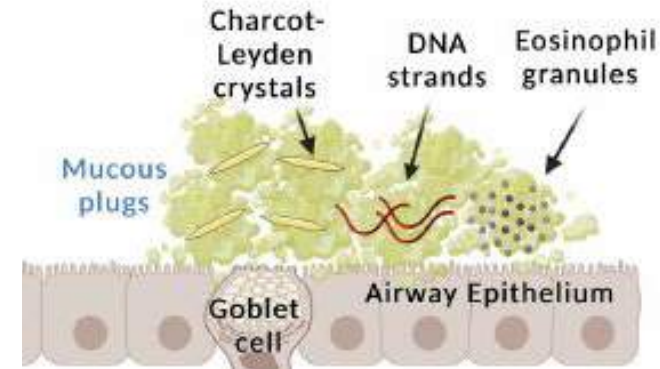
Chan R. J Allergy Clin Immunol Pract 2025; 13:1123-4

Traps de DNA eos tiene actividad antimicrobiana en condiciones normales

Eosinophil extracellular trap cell death (EETosis)



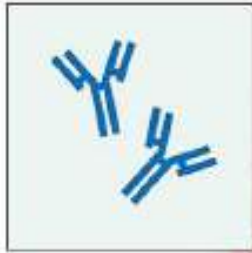
Niveles elevados de cristales de Charcot Leyden formados por galectina-10 se correlacionan con niveles de IL-5;
Los cristales de Charcot Leyden se combinan con traps de DNA e incrementan la viscosidad del mucus



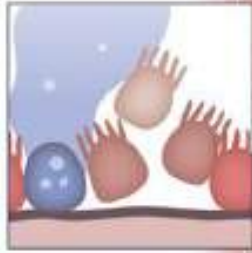
Los tapones mucosos son pegajosos y duros difíciles de expectorar, contribuyendo a obstrucción de la VA en Asma, que no responde a terapia BD

Eosinophilic mucus obstruction

Autoimmune response



Epithelial cytokines
Epithelial damage
MUC5AC production
Mucus hypersecretion



Plasma exudation



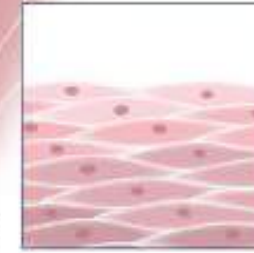
Charcot-Leyden crystals
EETs
Granule proteins
Cell debris
DAMPs / alarmins



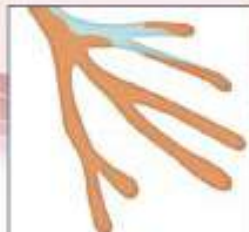
Mucin aggregation



Tissue remodeling



Clinical outcome

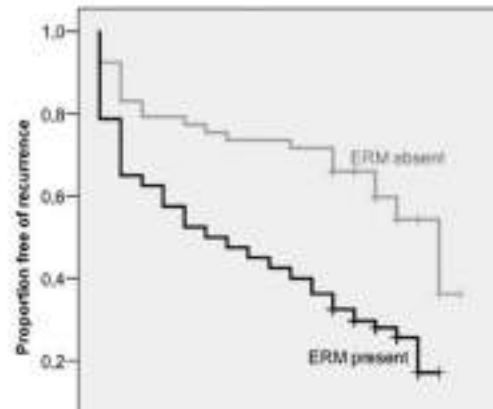


Tapones mucosos aumentan recurrencia de Pólipos nasales (PN) y afectan la calidad de vida

Alta concentración de mucina rica en eos (ERM) se asocia a tapones mucosos altamente viscosos

ERM es un factor predictivo de mala evolución con mayor recurrencia de PN

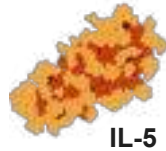
Pacientes con ERM tienen recurrencias más rápidas y más frecuentes



Tapones mucosos se asocian a recurrencias más frecuentes en RSC cPN, mayor severidad de síntomas y declinación funcional

La IL-5 elevada está relacionada con la disfunción olfativa¹

Niveles más altos de IL-5 en el moco olfatorio medio en pacientes con CRSwNP frente a CRSsNP o controles²

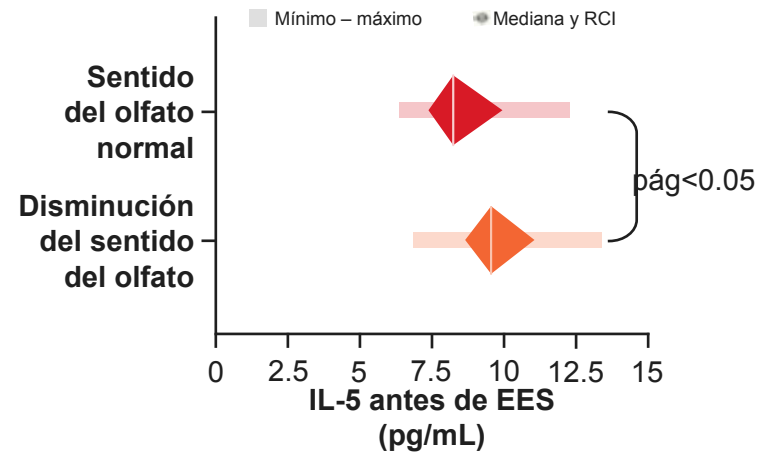


Control (media): 0,52 pg/ml
(rango, 0,005–3,24)

CRSsNP (media): 5,43 pg/mL
(rango, 0,005-83,3; p=0,23)

CRSwNP (media): 42,46 pg/ml
(rango, 0,005-342,4; p<0,0001)

Niveles más altos de IL-5 en pacientes con disminución del sentido del olfato en comparación con el sentido del olfato normal¹



Adaptado de Zhang Z, et al. 2022

Correlación de los niveles de citoquinas en el moco nasal con la función olfativa promedio¹

	Valor umbral de reconocimiento olfativo	
	Spearman r	Valor de p
Recuento de eosinófilos tisulares	0.462	<0,001
Recuento de eosinófilos en sangre	0.261	0.016
IL-5	0.355	0.001
IL-4	-0.054	0.626
IL-13	0.174	0.111

Adaptado de Zhang Z, et al. 2022

Los niveles de IL-5 son más altos en la mucosidad de la hendidura olfatoria, y se informan niveles más altos en pacientes con CRSwNP con hipoanosmia versus control^{1,2}

La IL-5 impulsa la activación y acumulación de eosinófilos en el moco nasal, lo que contribuye a la disfunción olfativa en pacientes con CRSwNP¹

IL-5 elevada se asocia a disfunción olfativa en RSCcPN

- Niveles elevados de IL-5, eosinófilos y periostina se asocian con menor recuperación del olfato post ESS

Reducción de tapones mucosos mejora la respuesta clínica

- Reduce obstrucción VA
- Reduce número y severidad de las exacerbaciones Asma
- Mejora el bienestar físico y mental
- Mejora el olfato
- Reduce recurrencia de PN

Gotscke J. J Allergy Clin Immunol Pract 2025; S2213-98
Mullol J, Rhinology 2024; 62(3): 320-29

Vía aérea superior e inferior forman una vía aérea unificada



- Hasta el 47% de los **pacientes con RSCcPN** tienen asma
- RSCcPN se asocia con **asma más grave** y **más síntomas sinusales**, como mayor obstrucción nasal e hiposmia, en comparación con CRSsNP



- Los pacientes con asma tienen una **mayor gravedad** y **frecuencia de RSCcPN** en comparación con los individuos no asmáticos
- La presencia de NP **aumenta el riesgo de mortalidad** en pacientes con asma y CRS



PN y sus trastornos asociados tienen un impacto negativo notable en la calidad de vida

Giavina-Bianchi P et al. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93–100;

Philpott CM et al. *Respir Res*. 2018;19:129; 3. Massoth L et al. *Med Sci (Basel)*. 2019;7:53; 4.

Langdon C et al. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53; 5.

Alt JA et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:591–599; 6. Fokkens WJ et al. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464;

Bachert C et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024–1031.

Una mayor comorbilidad conduce a una menor calidad de vida del paciente¹

Las enfermedades inflamatorias tipo 2 tienen un **impacto sustancial en la calidad de vida del paciente**, y aquellos con **patología >1 experimentan un impacto significativamente mayor** ($p < 0,001$)*¹

¿Podemos **reducir el impacto de la progresión de la enfermedad de las vías respiratorias en la CdV**?

Evidencia epidemiológica²



En pacientes con CRSwNP:



Hasta el 70% tiene **asma comórbida**



Hasta el 10% tiene **AINE-ERD comórbidos**



En pacientes con asma:



El 40% tiene **CRSwNP comórbida**



Hasta el 15% tiene **REG-ERD comórbidos**

Reducir la propagación de enfermedades con un diagnóstico y tratamiento oportunos¹

Reducir los síntomas sinonasales con ESS³

Mejorar la calidad de vida

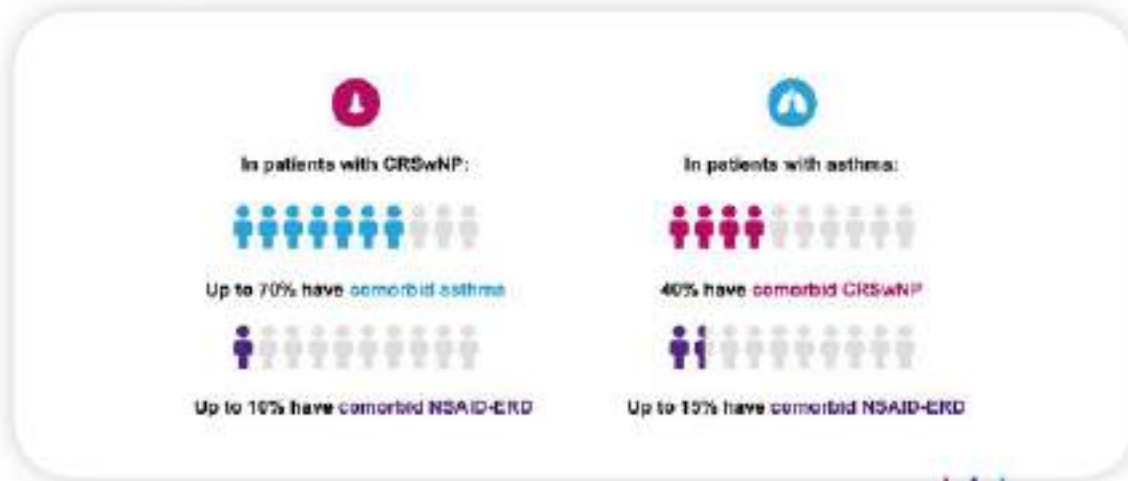
Adaptado de Bachert C, et al. 2023

*Un estudio español de 2023 promovido por el Proyecto T2i Network impulsado por pacientes que evalúa a 404 pacientes con enfermedades inflamatorias tipo 2.¹

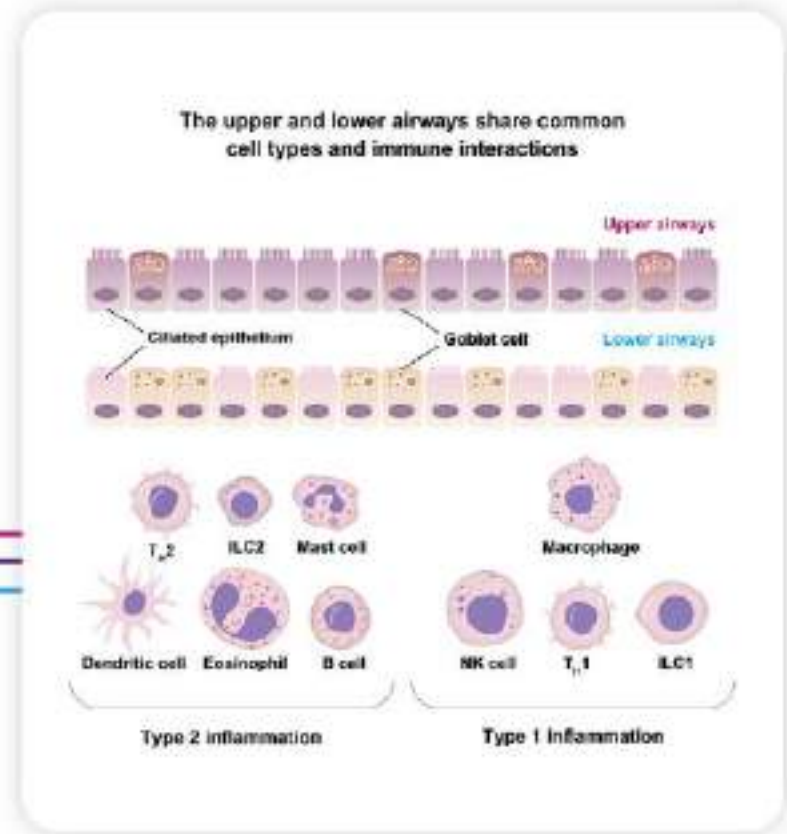
CRSwNP, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; ESS, cirugía endoscópica de los senos paranasales; AINE-ERS: enfermedad respiratoria exacerbada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; CdV, calidad de vida.

1. Gómez de la Fuente E, et al. *Alergia frontal*. 2023; 4:1296894 2. Bachert C, et al. *J Alergia Clin Immunol Pract*. 2023; 11:2630–2641; 3. Soler ZM, et al. *Laringoscopio*. 2011; 121; 2672-2678

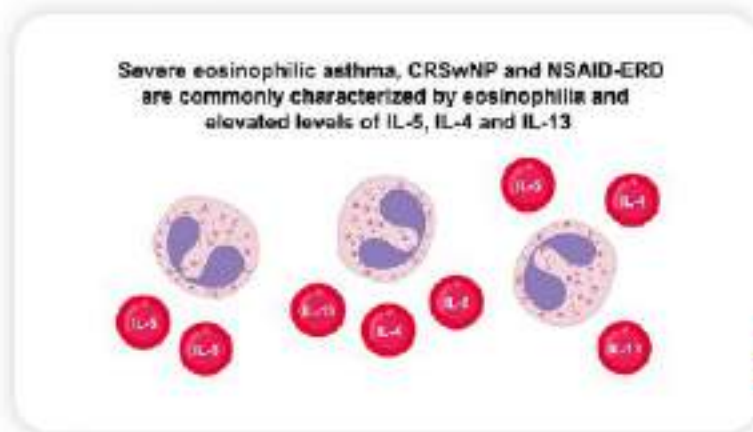
Epidemiologic evidence



Functional and pathophysiologic evidence



Pathophysiologic evidence



Perfil clínico del paciente con Asma Grave Eosinofílica

Características clínicas



Inicio en la edad adulta e igual distribución entre hombres y mujeres



Poca o ninguna sensibilización clínica a alergen



Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Rasgos de la severidad del asma



Riesgo de exacerbaciones graves



Hospitalizaciones frecuentes por el asma



Bajo VEF₁, limitación persistente al flujo aéreo



Buena respuesta a OCS y anti-IL-5

Rasgos inflamatorios



Eosinófilos elevados en sangre periférica



IgE normal o elevada



Sensibilidad a la aspirina



FeNO elevado

Asma grave y coexistencia con RSCcPN

Pacientes con Asma

- 30-45% tienen CRSwNP
- >80% Rinitis alérgica
- 7% EREA

Pacientes con CRSwNP

- 50% tienen asma
- 75% tienen rinitis alérgica
- 10-20% EREA

Heffler, E., et al. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 7(5), 1462–1468.

Bachert C, Pawankar R, Zhang L, et al. ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J.* 2014 Oct 27;7(1):25.

Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy.* 2016 Mar 14;9:45-53.

RSCcPN (Rinosinusitis crónica con pólipos nasales)

- Se asocia a mal control del asma
- Incrementa frecuencia de exacerbaciones
- Factor de riesgo independiente para asma de difícil control

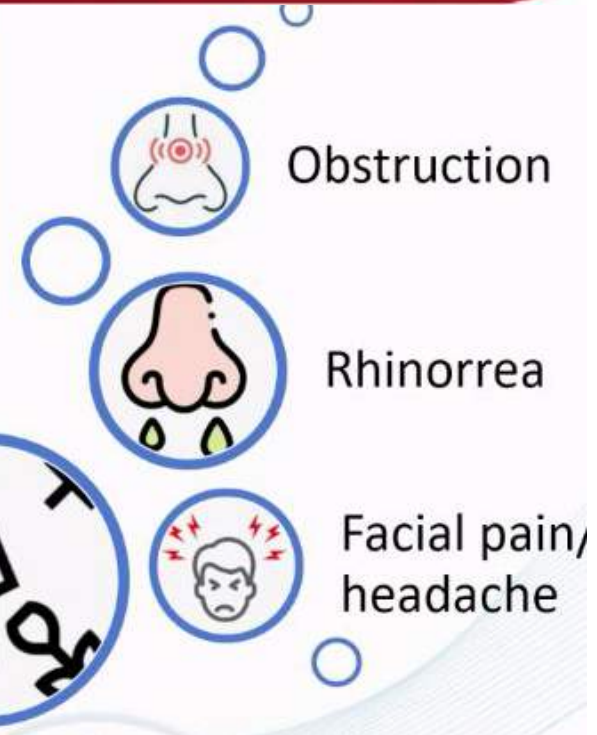
control

- En adultos RSCcPN frecuentemente indica EREA
- En pacientes asmáticos graves con RSCcPN la terapia biológica mejora ambas patologías.

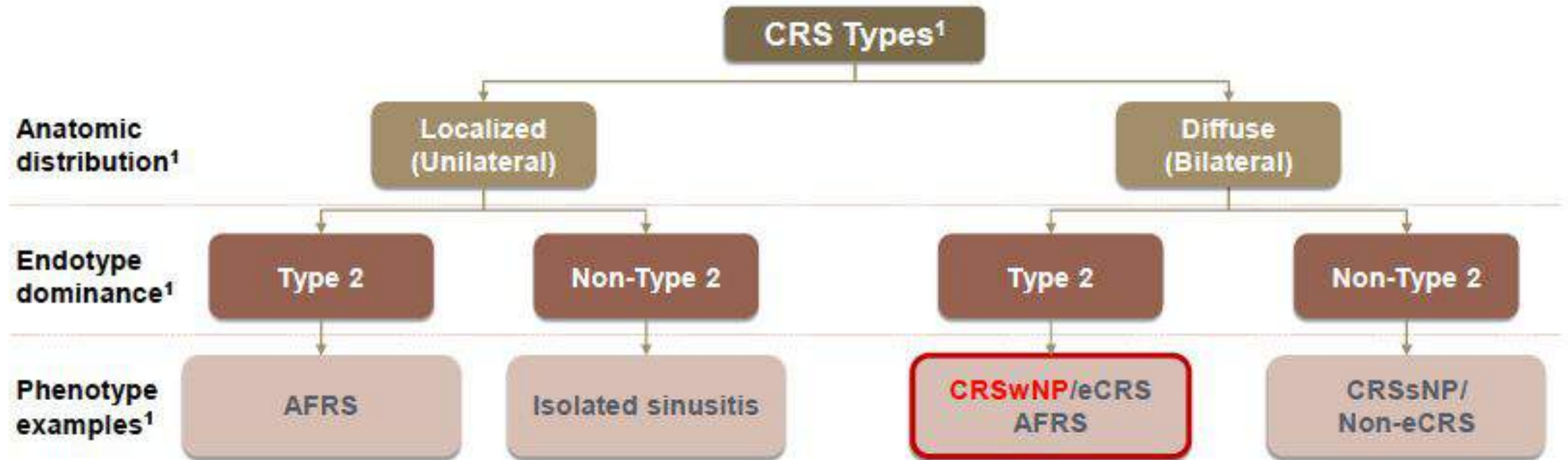
2 or more symptoms suggestive of CRS for > 3 months

- Nasal congestion
- Nasal secretions
- Smell dysfunction
- Facial pain / headache

Loss of smell








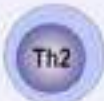








► Classification of CRS



CRS can be categorized as CRSsNP and CRSwNP based on nasal endoscopy images² and/or CT scan³ and presence of symptoms (e.g., loss of smell is characteristic for CRSwNP & headache and facial pain for CRSsNP)²

AFRS = Allergic fungal rhinosinusitis; CF = cystic fibrosis; CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; IFN = Interferon; IL = Interleukin; NP = nasal polyps; TH = T helper.
 1. Fokkens WJ et al. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464; 2. Bachert C et al. World allergy Organ J. 2014;7(1):25; 3. Bachert C et al. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1024-1031

Endotipos inflamatorios de RSC (rinosinosis crónica)

Endotype	Primary cytokines	Source cells	Effector cells	Immune targets	Specific clinical features	Potential clinical treatments
Tun	None	None	None	None	Undefined to date	Undefined to date
T1	IFN- γ	  	 	Viruses	Undefined to date	Undefined to date
T2	IL-4 IL-5 IL-13	  	  	Parasites	Asthma, smell loss, NP formation	May be more responsive to corticosteroids, consider type 2 biologicals
T3	IL-17	 		Bacteria Fungi	Pus	Consider antibiotics



Eosinophils are the most common inflammatory cells in the pathogenesis of nasal polyps.^{1,2}

Their differentiation, recruitment and survival is primarily driven by IL-5.²




UP TO
90% OF CASES

of nasal polyps are driven by **eosinophilic inflammation.**³

UP TO
40% OF CASES

experience recurring nasal polyps **within 1.5 years of surgery.**^{*4}

Challenges with the current standard of care

-  High corticosteroid treatment use^{5,6}
-  Nasal polyp recurrence⁷
-  Repeat surgery⁸

Following surgery, nasal polyp recurrence was 3x more common in patients with elevated tissue eosinophils^{†9}

*Prospective, multicentre, observational cohort investigation into treatment outcomes following endoscopic sinus surgery (n=129)⁴

†vs. patients with fewer tissue eosinophils (n=42); p=0.0001⁹

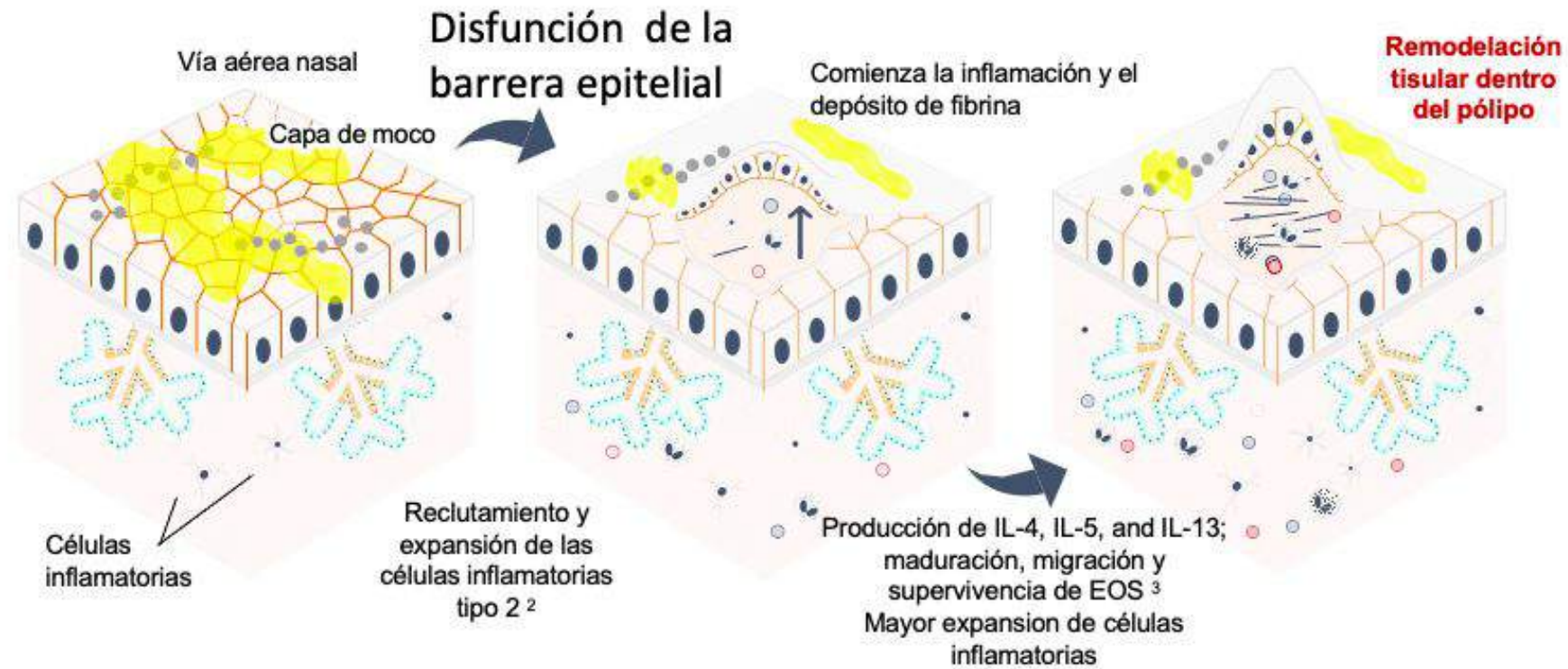
IL₅ interleukin.

1. Lou H et al. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8(11):1218–25. 2. Gaveart P et al. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022(12);1–11. 3. Fujieda S et al. *Allergol Int* 2019;68(4):403–12. 4. DeConde AS et al. *Laryngoscope* 2017;127(3):550–5. 5.

Fokkens WJ et al. *Allergy* 2019;74(12):2312–19. 6. Fokkens WJ et al. *Rhinology* 2020;58 (Suppl S29):1–464. 7. Calus L et al. *Clin Transl Allergy* 2019;9:30. 8. Schleimer RP. *Annu Rev Pathol* 2017;12:331–57. 9. Tosun F et al. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119(7):455–9.



Patogenia de RSCcPN*



1.- Adaptación a partir de Stevens W, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:565–572.

2.Ho J, et al. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:394-403

3.Naclerio R, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1532–1549.e1.

► La RSCcPN grave es una enfermedad difícil de manejar¹⁻⁵

Los pólipos nasales pueden reaparecer a pesar de un manejo medico-quirúrgico adecuado²

La RSCcPN puede asociarse a afecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores^{5,6}

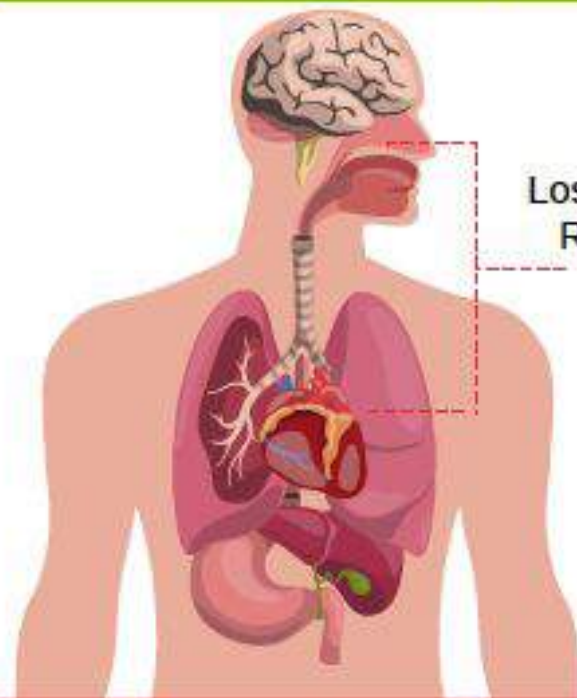


En pacientes adultos con RSCcPN:

40% recaen de su poliposis nasal

18 meses tras la CENS, aun continuando con su terapia médica^{2*}

*Incluyendo lavados nasales con solución salina diarios y tratamiento farmacológico, según sea necesario.



Los pacientes adultos con RSCcPN presentan¹⁻⁶:

Asma
~20%-66%

EREA
~16%-26%

CENS: cirugía endoscópica nasosinusal; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE; RSCcPN: rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

1. Khan A, Vandepias G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019 Feb 1;57(1):32-42. 2. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017 Mar;127(3):550-555. 3. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul-Aug;5(4):1061-1070.e3. 4. Rondón C, Dávila I, Navarro Pulido AM, et al. Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Clinical Management and Use of Health Care Resources in the Treatment of Nasal Polyposis in Spanish Allergy Centers: The POLAR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):276-82. 5. Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, et al. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy*. 2021 Feb 11;14:127-134. 6. Håkansson K, Bachert C, Konge L, et al. Airway Inflammation in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma: The United Airways Concept Further Supported. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0127228.

► ¿Cuales son las causas más comunes de la recidiva?

► Factores dependientes del paciente

ASMA^{2,3}

EREA^{2,3}

Utilización incorrecta de CIN²

Eosinofilia Tisular²

IL-5 Tisular²

Cristales Charcot-Leyden¹

► Factores dependientes del médico

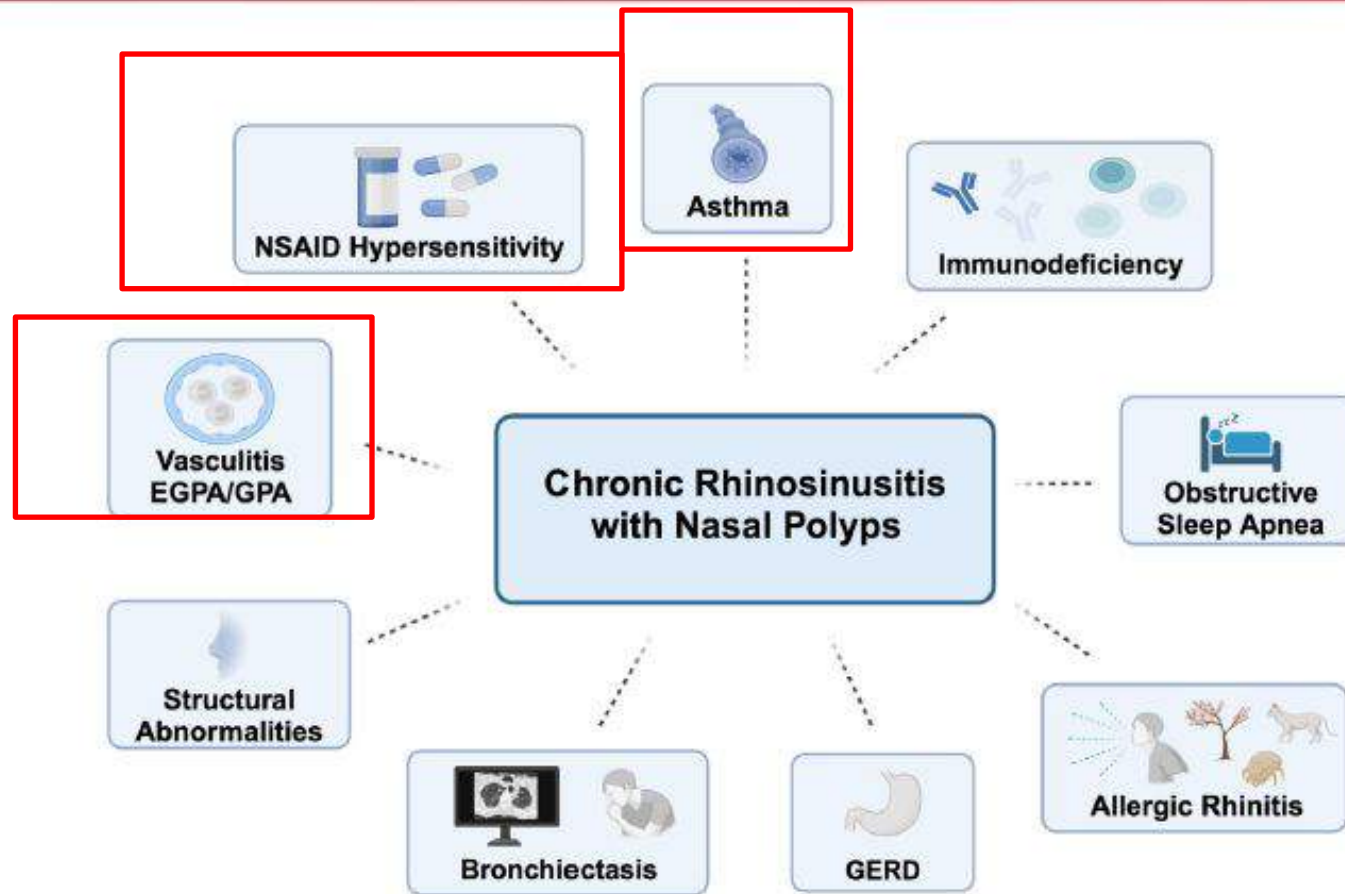
Cirugía previa²

Polipectomía⁴

Cirugía incompleta⁴

Cirugía poco agresiva⁴

Comorbilidad en RSCcPN



► La inflamación eosinofílica es un buen predictor de recurrencia en la enfermedad¹



Hasta un **90%** de las recidivas presentan una inflamación eosinofílica de base.²⁻⁴

cga: campo de gran aumento; eos: eosinófilos; EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina/AINE.



1. Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population. Am J Rhinol Allergy. 2015;29(5):350-356. 2. Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2019;68(4):403-412. 3. Tosun F, Arslan HH, Karslioglu Y, et al. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010;119(7):455-459. 4. Lou H, Meng Y, Piao Y, et al. Cellular phenotyping of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology. 2016;54:150-159.

EREA (Enfermedad respiratoria exacerbada por AINES)

POSITION PAPER

WILEY  OFFICIAL JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY EAACI

Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper*

- Se define como un desorden inflamatorio eosinofílico crónico del tracto respiratorio que ocurre en pacientes con asma y/o RSC con pólipos nasales cuyos síntomas se exacerban por AINES.

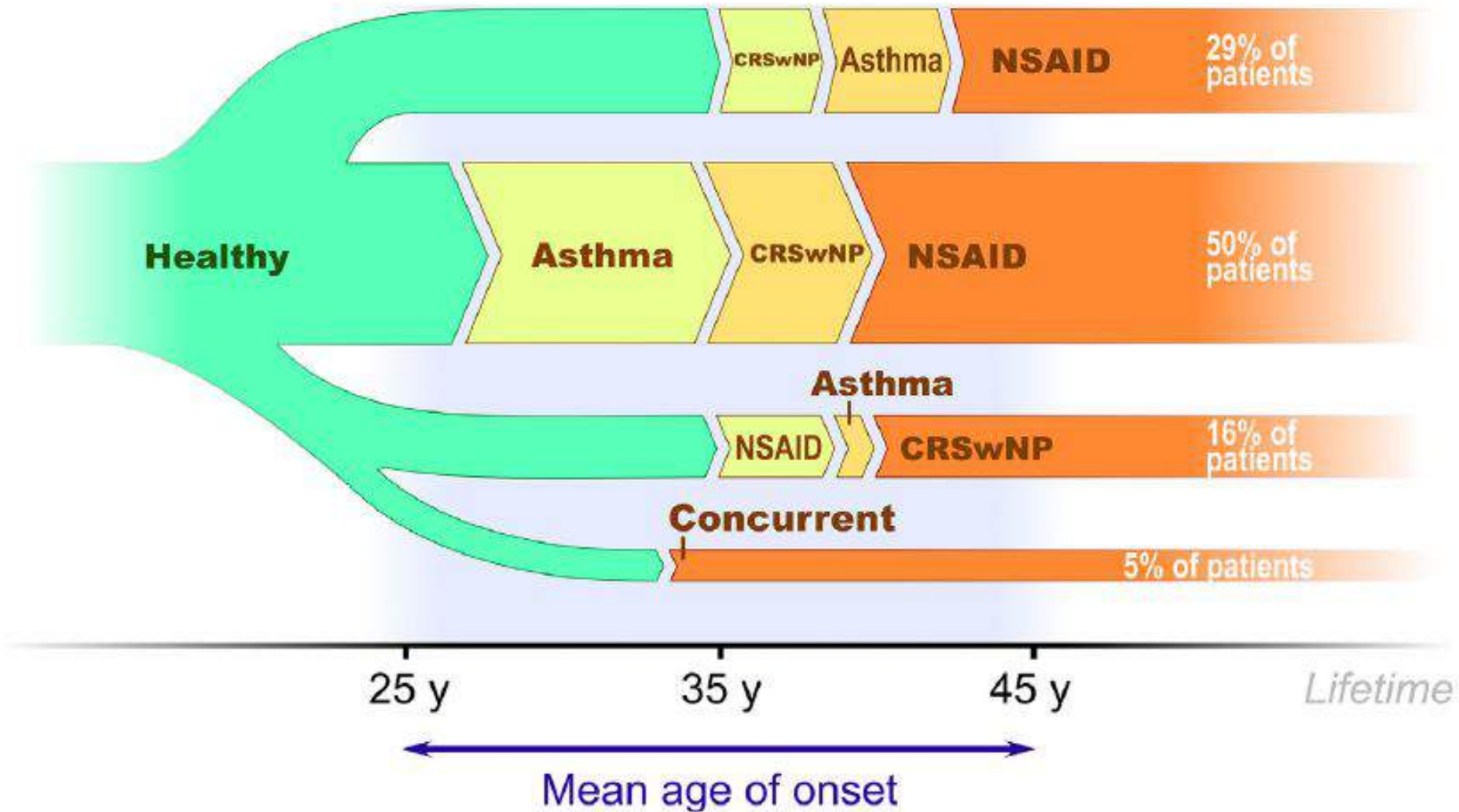
EREA (Enfermedad respiratoria exacerbada por AINES)

Se caracteriza por

- Asma de inicio en el adulto
- RSC eosinofílica severa con poliposis nasal recurrente
- Al menos 1 episodio de síntomas respiratorios agudos después de la ingesta de AAS u otros Aines inhibidores de Cox-1

Los 3 componentes son severos y difíciles de tratar

Historia natural de secuencia de síntomas en EREA



Tratamiento biológico AGE y comorbilidades

Primary diagnosis: CRSwNP

NSAID-ERD

Primary diagnosis: severe eosinophilic asthma

Effect of IL-5 inhibition with biologic therapy

Improved asthma outcomes in patients with comorbid asthma



Asthma control
(ACQ score)

Improved sinonasal outcomes in patients with comorbid asthma



Nasal polyp size
(total endoscopic NP score)



Sinonasal symptoms
(overall symptoms VAS score, composite symptom VAS score*, nasal blockage score)



Sinonasal disease-specific QOL
(SNOT-22 total score)



SCS use for CRSwNP



Risk of sinus surgery

Improved sinonasal outcomes in patients with comorbid NSAID-ERD



Nasal polyp size
(total endoscopic NP score)



Sinonasal symptoms
(overall symptoms VAS score, composite symptom VAS score*, nasal blockage score)



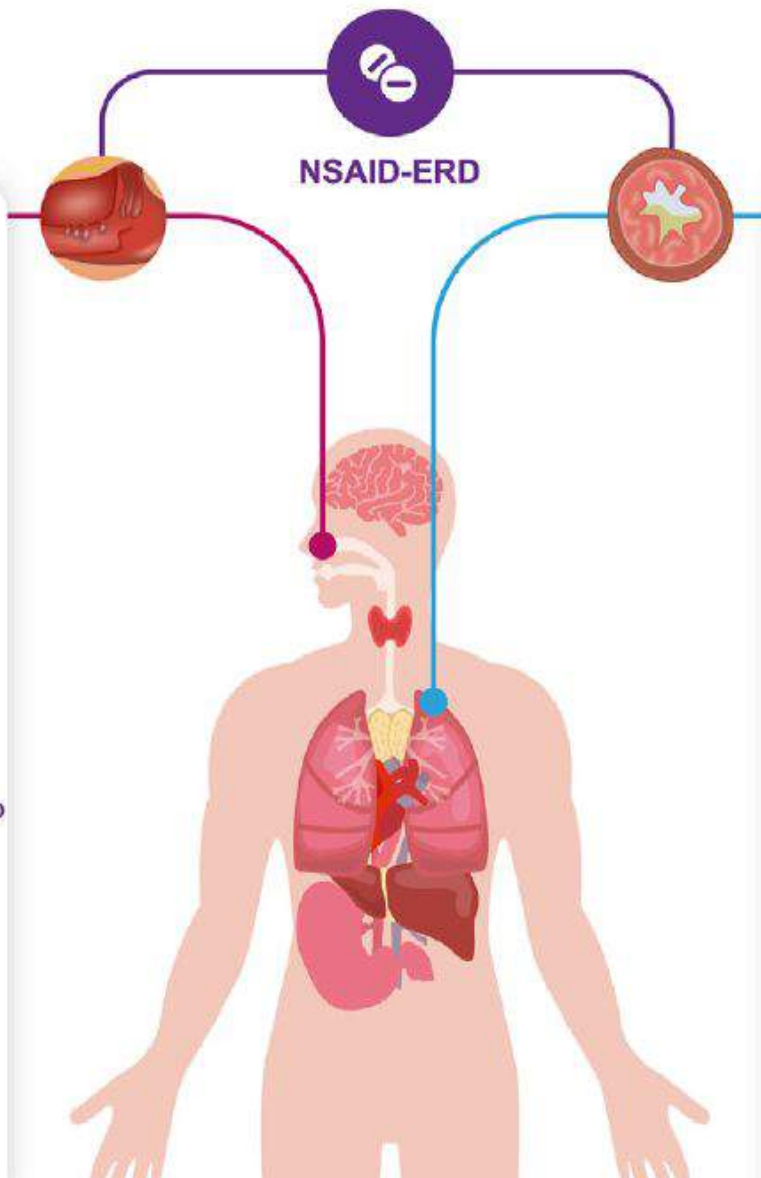
Sinonasal disease-specific QOL
(SNOT-22 total score)



SCS use for CRSwNP



Risk of sinus surgery



Effect of IL-5 inhibition with biologic therapy

Improved sinonasal outcomes in patients with comorbid CRSwNP



Sinonasal symptoms
(SNOT-22 individual symptom scores^T, nasal blockage/congestion scale scores, olfaction scores)



Sinonasal disease-specific QOL
(SNOT-22 total score)

Improved asthma outcomes in patients with comorbid CRSwNP



Exacerbations



Asthma control
(ACT score, ACQ score)



Asthma disease-specific QOL
(SGRQ total score, AQLQ score)



Lung function
(prebronchodilator FEV₁)



SCS use for asthma

Improved sinonasal outcomes in patients with comorbid NSAID-ERD



Nasal polyp size
(total endoscopic NP score, LM-CT score)



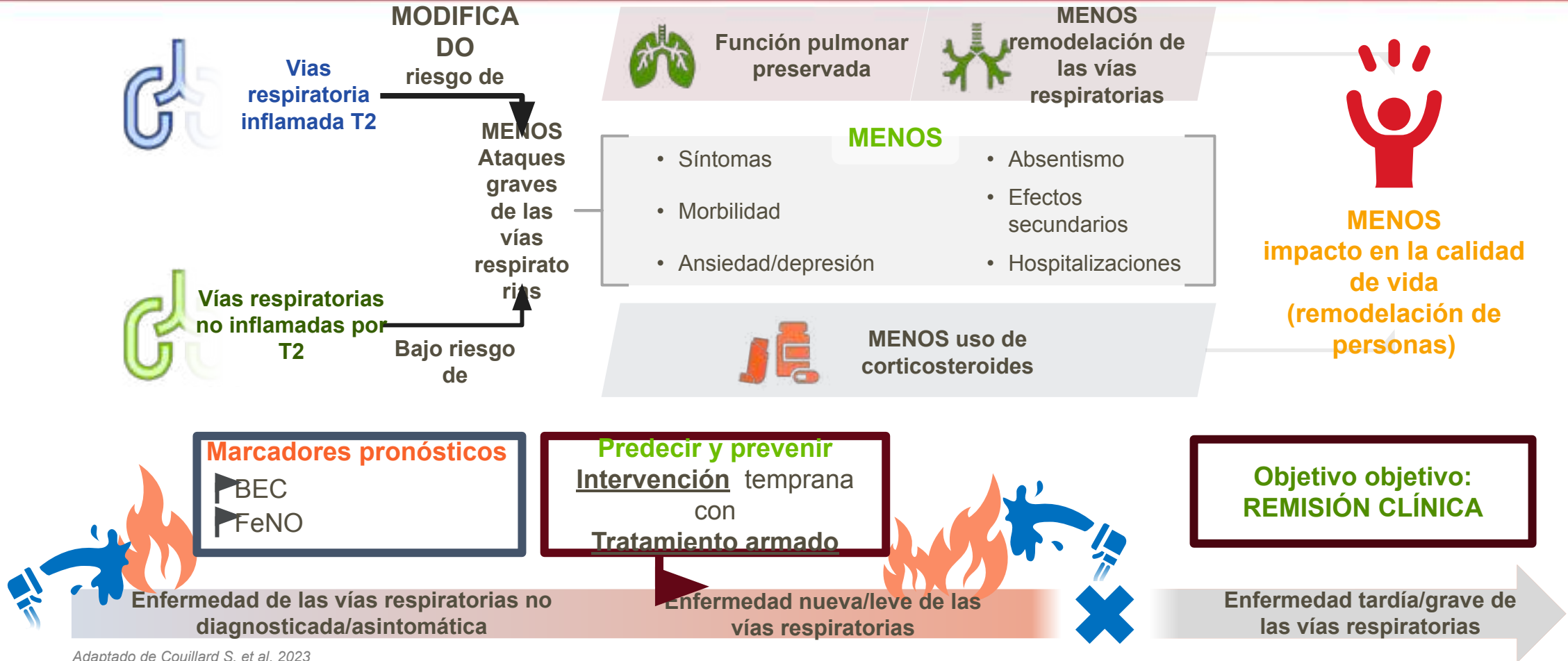
Sinonasal symptoms
(nasal blockage score)

Improved asthma outcomes in patients with comorbid NSAID-ERD



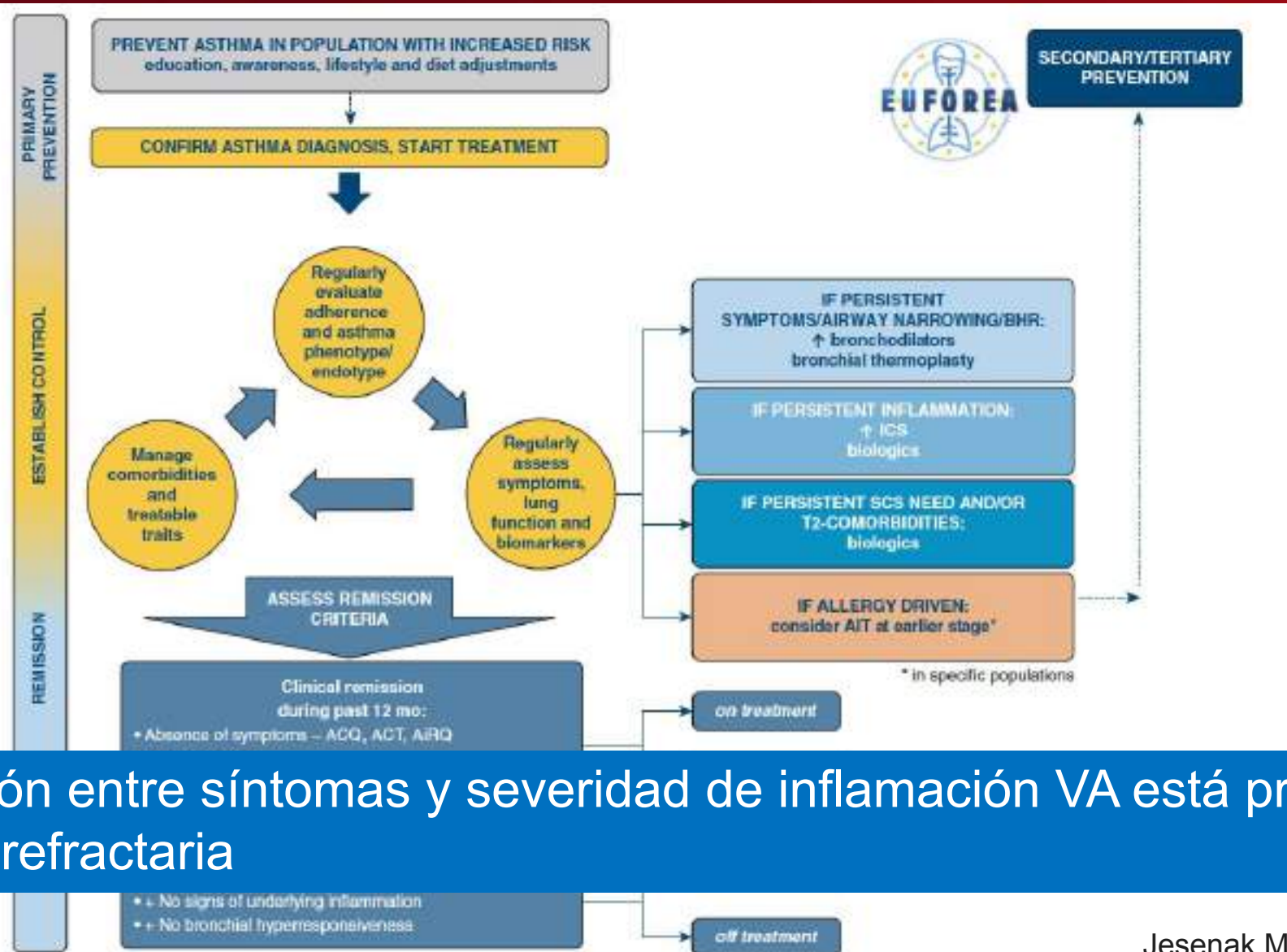
Exacerbations

Un enfoque de predicción y prevención puede ayudar a reducir el daño



Adaptado de Couillard S, et al. 2023

Evaluación y endotipificación: necesidad de algoritmo de tratamiento personalizado que incluya biomarcadores



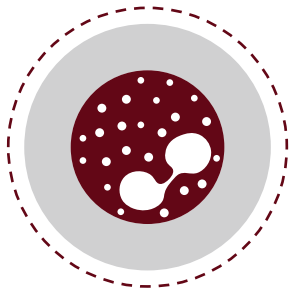
Disociación entre síntomas y severidad de inflamación VA está presente en asma refractaria

Buscar las señales

Biomarcadores elevados y sobreposición de comorbilidades pueden indicar inflamación T2 en AGE

Biomarcadores T2 elevados son característicos de AGE

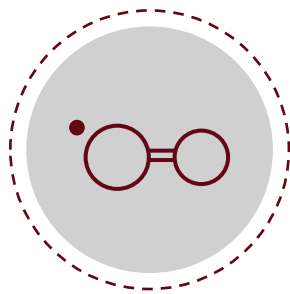
Sobreposición de comorbilidades dirigidas por inflamación T2 son comunes en AGE



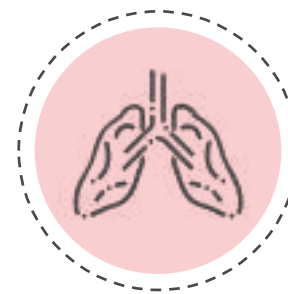
EOS



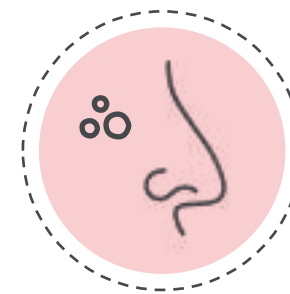
IgE



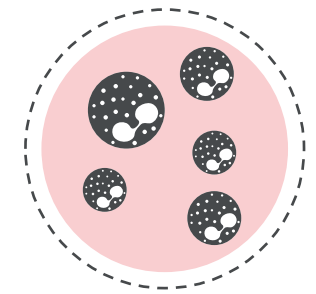
FeNO



EPOC



RSC cPN



GEPA

¿Cómo posicionan las guías el uso del nivel de eosinófilos como biomarcador?

La guía GEMA 5.3 posiciona al eosinófilo como biomarcador de elección en el asma T2 tanto alérgica como eosinofílica¹

Tabla 7.4. Fenotipos de asma grave

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab Tezepelumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab Tezepelumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina Tezepelumab Termoplastia

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

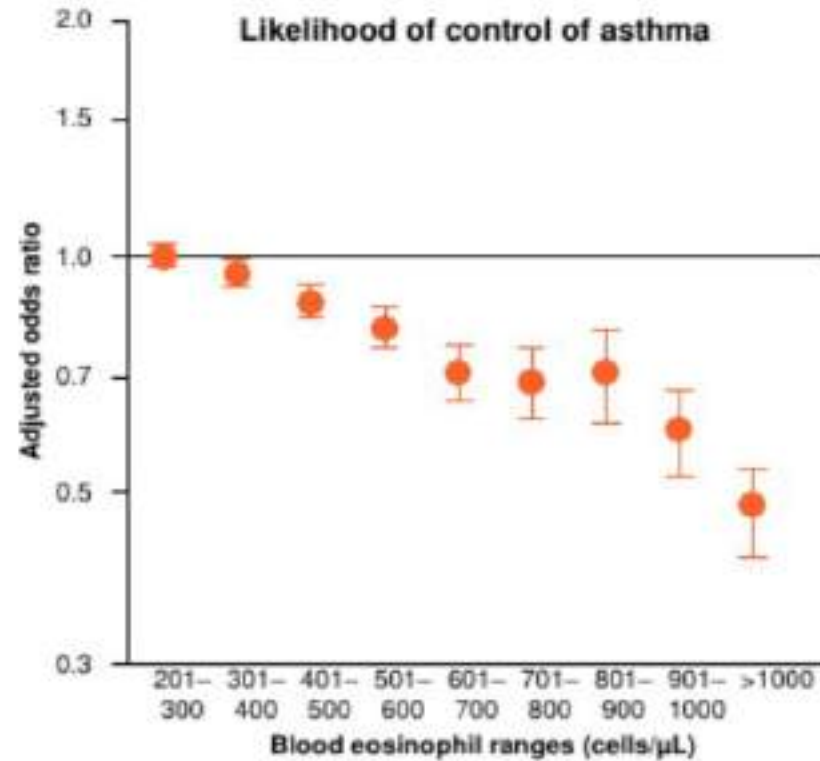
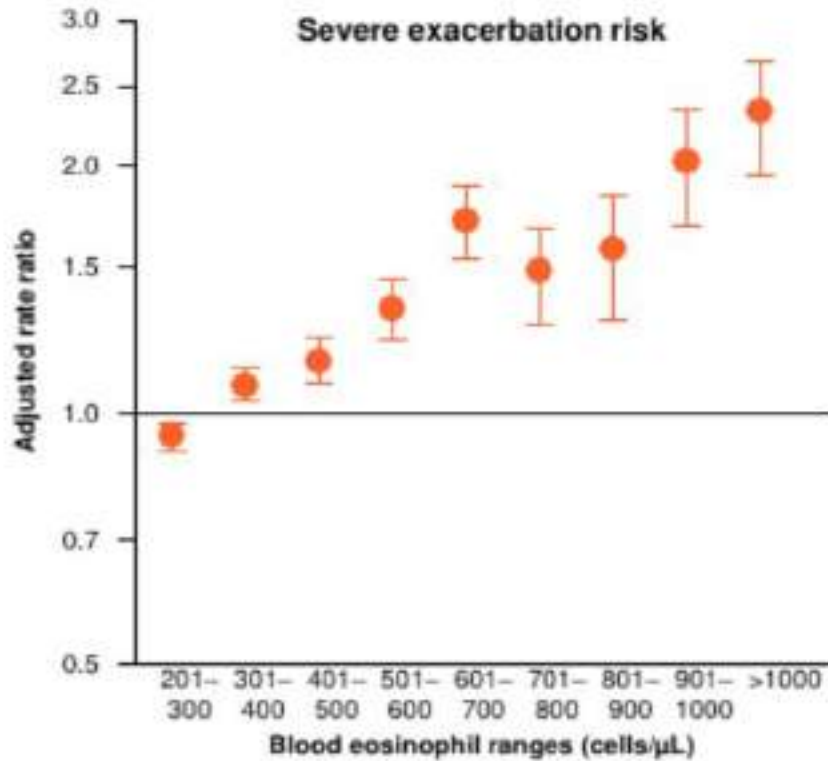
Extraído de Barranco Sanz P, et al. GEMA 5.3. 2023

✓ El consenso de asma grave en adultos muestra que:²

Los pacientes cuyo **ajuste del tratamiento del asma se basaba en el recuento de EOs** presentaron una **reducción significativa de la probabilidad de sufrir exacerbaciones**²



La inflamación eosinofílica está directamente relacionada con peores consecuencias del asma¹



Gráficos adaptados de Price DB et al, Lancet Respir Med 2015¹



Este estudio de cohortes del Reino Unido analizó los **historiales médicos de 130.248 pacientes con asma** para evaluar como objetivo primario la relación entre el **BEC** y las **exacerbaciones asmáticas graves a lo largo de 1 año¹**

Cells/µL	201-300	301-400	401-500	501-600	601-700	701-800	801-900	901-1000	>1000
n	25,882	15,030	8,659	4,928	2,726	1,631	947	1,019	1,019

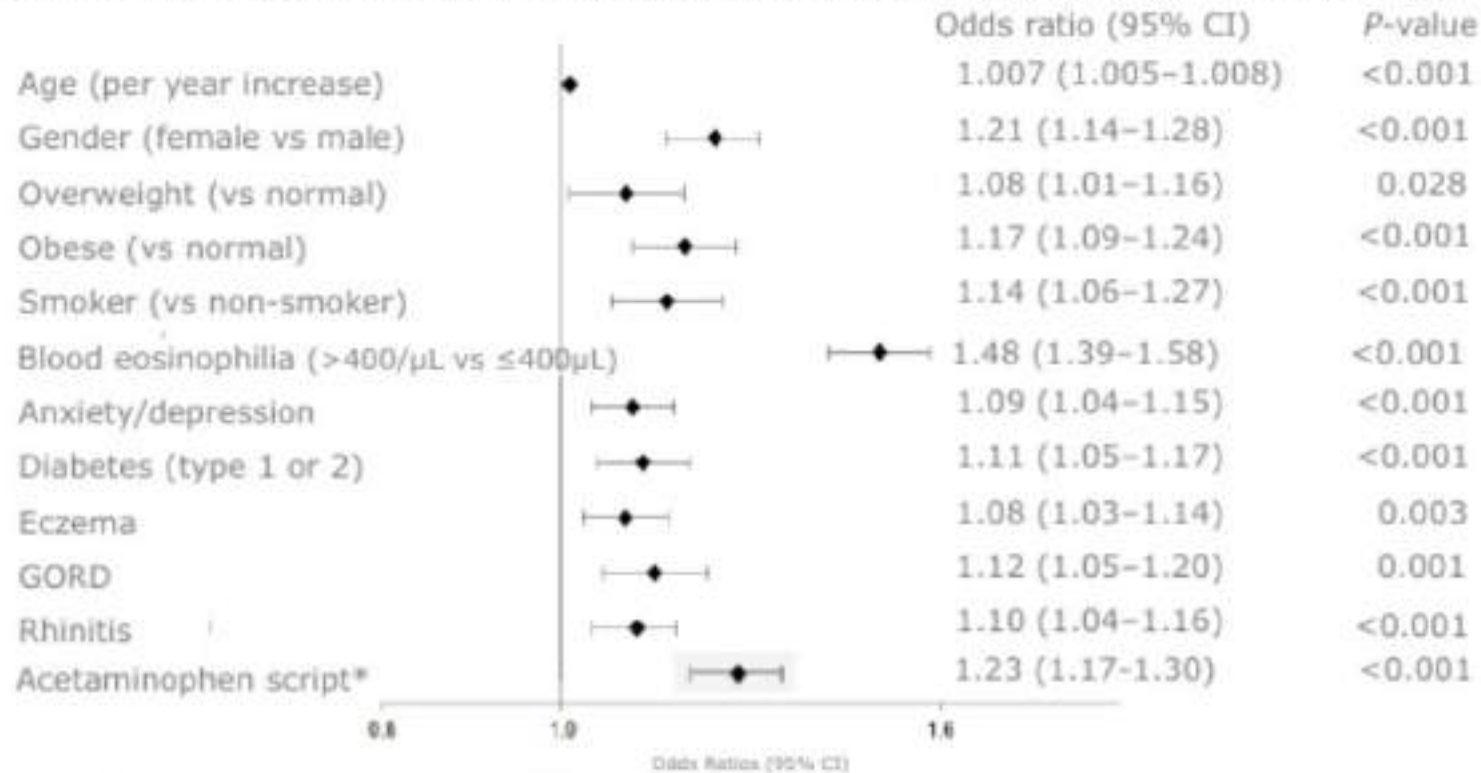


BEC; blood eosinophil count.

1. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med. 2015;3(11):849-858.

Eosinófilo como factor de riesgo de aumento de exacerbaciones

Este estudio de historias clínicas de 130.547 pacientes con asma, usó datos obtenidos de dos grandes bases de datos anonimizadas de pacientes: Optimum Patient Care Research Database y Clinical Practice Research Datalink¹



Disminución de la probabilidad

Aumento probabilidad de 2+ exacerbaciones

Tabla adaptada de Price D, H et al. J Asthma Allergy. 2016.



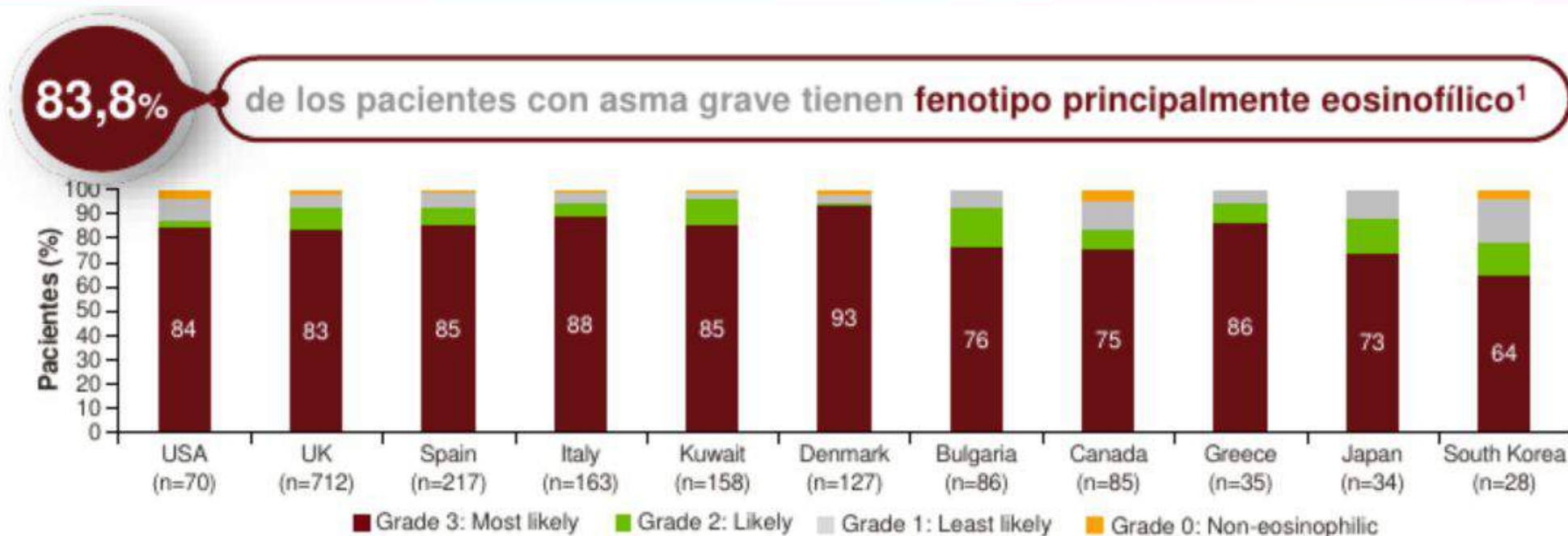
La eosinofilia en sangre aumenta la probabilidad de tener más de 2 exacerbaciones¹



FeNO: Fracción de óxido nítrico exhalado; IgE: inmunoglobulina E; AG: asma grave

1. Price D, Wilson AM, Chisholm A, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. J Asthma Allergy. 2016;9:1-12.

Más del 80% de los pacientes con asma grave tienen fenotipo eosinofílico¹



Adaptado de Heaney LG et al, 2021¹

- ✓ Los pacientes con fenotipo eosinofílico eran **mayores**, tenían **asma de inicio más tardío** y **peor función pulmonar** que los pacientes con un perfil no eosinofílico¹
- ✓ El asma eosinofílica grave se caracteriza por una inflamación eosinofílica persistente de las vías respiratorias e incluye enfermedad provocada por **desencadenantes alérgicos o no alérgicos**²⁻⁴

BEC, blood eosinophil count.

1. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest*. 2021;160(3):814-830. 2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma [published correction appears in *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373]. 3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725. Published 2012 May 4. 4. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013;19(8):977-979.

GINA update 2025 Asma grave

Biomarcadores inflamación tipo 2

Eosinófilos $\geq 150^*$

FENO $\geq 20^*$

Eos esputo $\geq 2\%$

Si no están elevados*

repetir hasta 3 x 1-2 semanas
después de OCS o con menor dosis posible



Considerar

Evaluar Adherencia

Aumentar CIN por 3-6 meses

Agregar Biológicos

Gina Update 2025

Considerar Biológicos en pacientes con exacerbaciones o pobre control con dosis altas CIN-LABA con evidencia inflamación T2

Considerar criterios elegibilidad
Pagadores locales
Comorbilidad
Predictores de respuesta



¿Qué biológico es apropiado?

Anti IgE (Omalizumab)

sensibilización en prick test o IgE específica IgE total y peso dentro de rango
Exacerbaciones en último año

Anti IL5/ IL5R (Benralizumab, **Mepolizumab**, Reslizumab)

Asma grave eosinofílica
Exacerbaciones en último año
Eos sangre ≥ 150 o ≥ 300

Anti IL4R α (Dupilumab)

Exacerbaciones en último año
Eos sangre ≥ 150 y ≤ 1500 o FENO ≥ 25

Anti TSLP (Tezepelumab)

Exacerbaciones en el último año

Predictores de buena respuesta

Anti IgE
Omalizumab

Anti IL-5/ IL5R
Mepolizumab
Reslizumab
Benralizumab

Anti IL4R α
(Dupilumab)

Anti TSLP
(Tezepelumab)

Eos \geq 250 ++
FENO \geq 20 +
Síntomas alérgicos +
Asma inicio niñez +

Eosinófilos sg elevados
+++
Mas exacerbaciones año
anterior +++
Asma inicio en el adulto
++
Poliposis nasal ++

Eosinófilos sg elevados
+++
FENO alto +++

Eosinófilos sg altos+++
FENO alto +++

Elegir uno

**Tratar por 4
meses y
evaluar
respuesta**

Extender
tratamiento
por 6-12
meses

Buena
respuesta
asma

SI

NO

Suspender biológico
Considerar cambiar a
otro diferente

Predictores de respuesta de terapia biológica en Asma Grave

Benralizumab	Dupilumab	Mepolizumab	Omalizumab
<p>Mayor recuento de Eos en sangre ($\geq 300/\mu\text{L}$)</p> <p>Exacerbaciones (≥ 3 en el último año)</p> <p>Asma inicio tardío</p> <p>Poliposis nasal</p> <p>CVF baja ($< 65\%$)</p> <p>Uso de esteroide oral crónico</p>	<p>Historia de más de ≥ 1 exacerbación en el año anterior</p> <p>VEF1 basal de al menos 1.75 L, mejor respuesta en ACQ- 5, síntomas del asma AM/PM y AQLQ.</p> <p>Blood Eos $\geq 150/\mu\text{L}$ + FeNO</p> <p>≥ 25 ppb (mayor reducción exacerbaciones y mejoría VEF1).</p>	<p>Mayor recuento de Eos en sangre</p> <p>Exacerbaciones en el último año</p> <p>Baja calidad de vida (SGRQ)</p> <p>FeNO ≥ 25 ppb</p> <p>Poliposis nasal</p> <p>ACQ 6 bajo</p> <p>Bajas dosis de OCS</p>	<p>Alergia clínicamente significativa</p> <p>Exacerbaciones en el último año</p> <p>Asma de inicio temprano</p> <p>Eos en sangre $\geq 260/\mu\text{L}$</p> <p>FeNO ≥ 20 ppb</p>

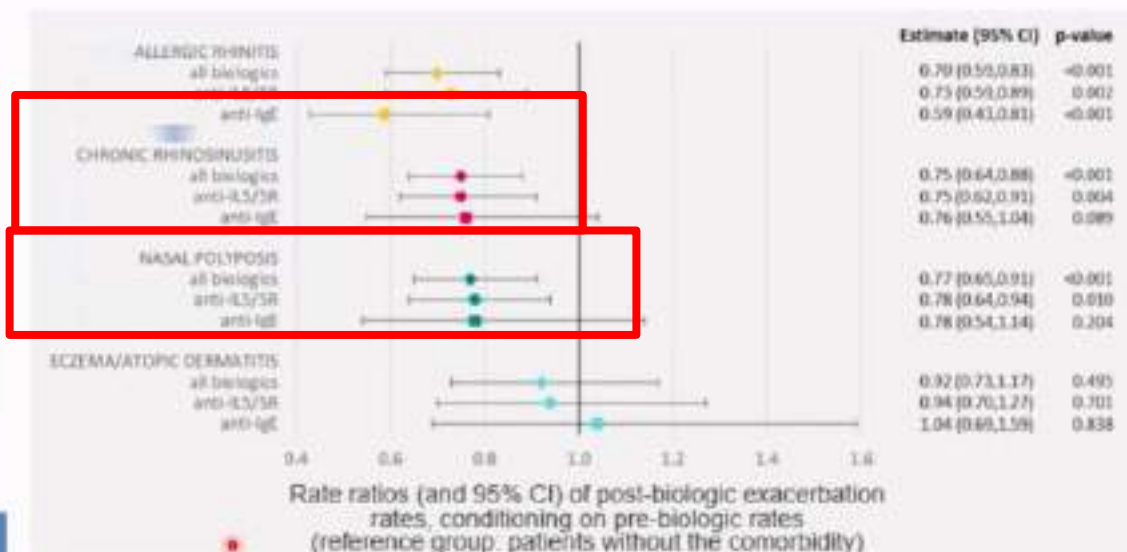
1. Lancet Respir Med. 2018;6(1):51-64. 2. Eur Respir J. 2018;52(4):1800936. 3. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019;122(1):41-49.e2. 4. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(2):516-526. 5. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-556. 6. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(7):1011-1017. 7.- Respir Res. 2019;20(1):169. 8.- Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(10):1308-1312. 9. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(1):156-164.e1. 10.-Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(8):804-811. 11. Allergy. 2018;73(2):490-497.

Predictores de respuesta a biológicos

4 CRSw/sNP as predictors for response to biologics in severe asthma

PRISM II: Impact of Type 2 comorbidities in severe asthma patients

ISARSM
ISAR Slideshare: [Link](#)



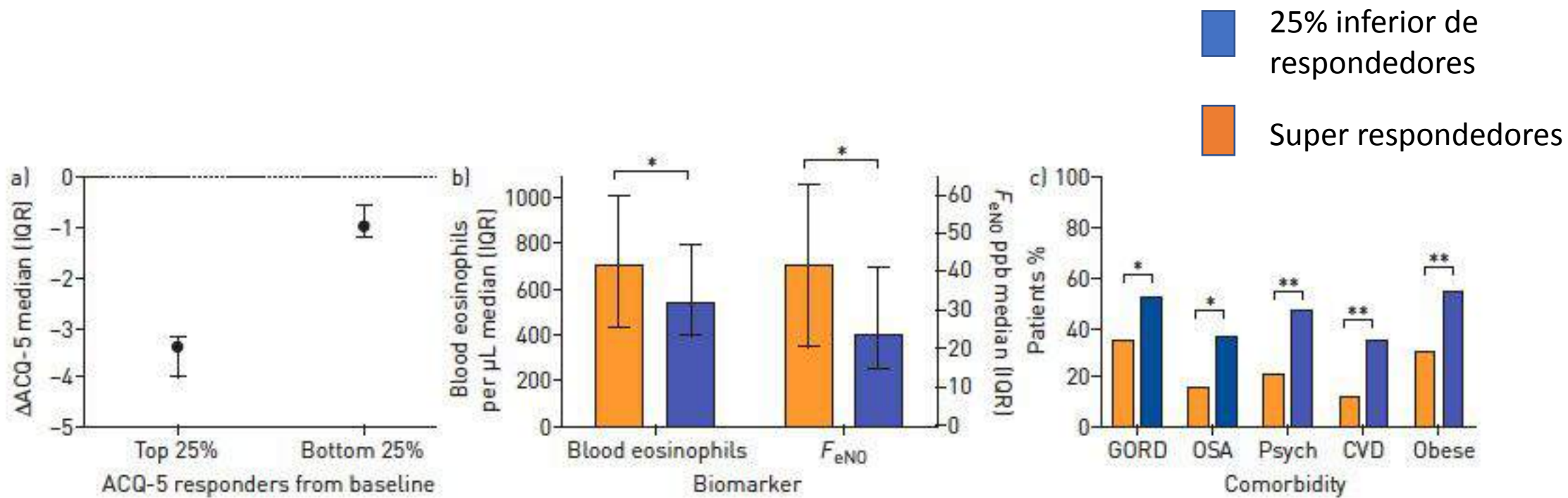
- T2 comorbidities predict biologic effectiveness
- Important to proactively assess for T2 comorbidities

Predictores de respuesta

- Pacientes con biomarcadores T2 Eos ≥ 150 y FENO ≥ 20 :
7.44 veces mas probabilidades de obtener remisión que T2 bajo

- Estudio en vida real Nucala (Mepolizumab) registro australiano:
24% pacientes era super respondedor

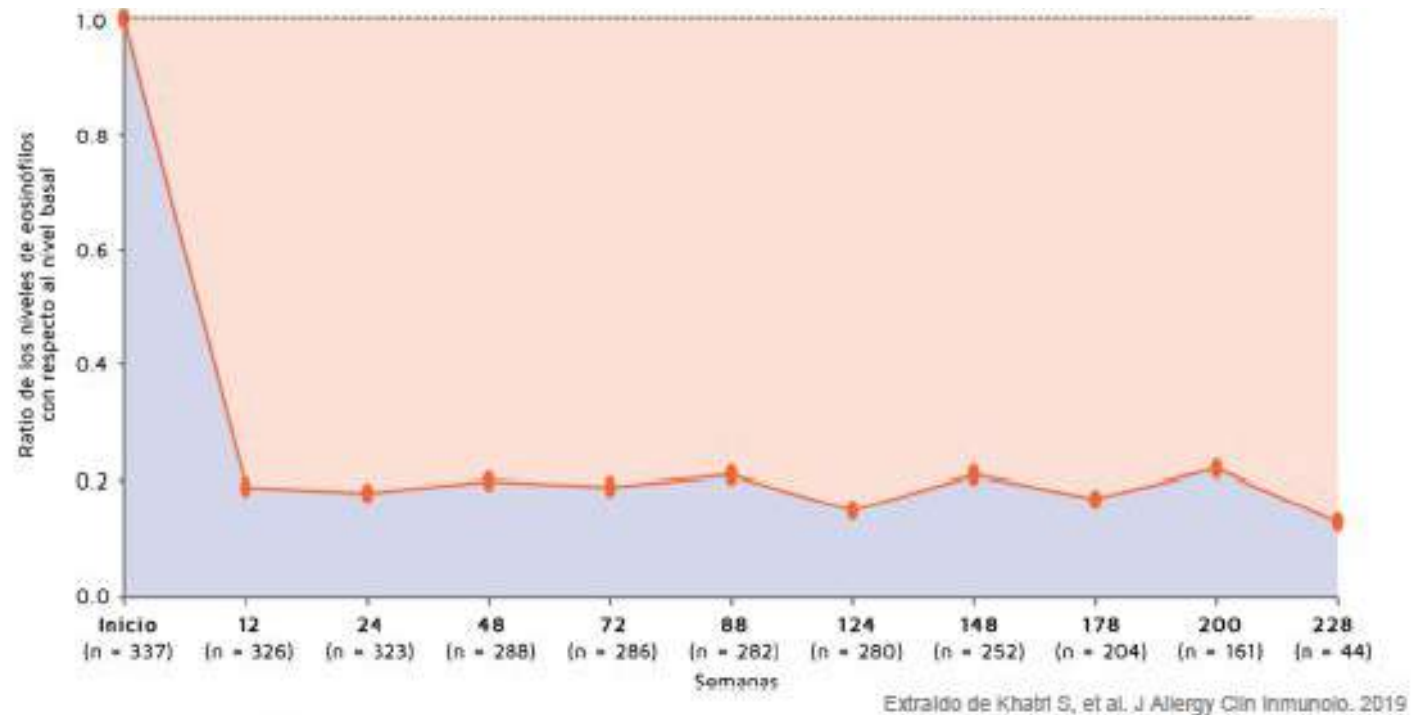
tenían una mayor carga de enfermedad T2 y menor comorbilidad en el basal que el 25% inferior de los respondedores



Super respondedores > % pólipos nasales
48 vs 30

Nucala (mepolizumab) actúa con precisión sobre I-L5, normalizando niveles de eosinófilos en sangre

Reduce los niveles de eos de manera rápida y sostenida en el tiempo



1. Ficha técnica Nucala líquido; GSK.; 3. Domingo Ribes C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, et al. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified Eosinophilia: The REDES Study. *Drugs*. 2021;81(15):1763-1774.; 5. Kuzane S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: COSMEX Study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2041-2056.e5

Revisar respuesta

Control síntomas asma, exacerbación, función pulmonar
Comorbilidad T2 (DA, poliposis nasal)
Medicamentos
Satisfacción paciente

Buena respuesta a Biológicos



SI

Revaluar cada 3-6 meses
Disminuir/suspender OCS, luego otros
tratamientos add on
Si asma bien controlada por 3-6 meses
considerar reducir dosis CIN-LABA
Mantener biológico

NO



Suspender biológico
Reevaluar dgn, técnica inh, adherencia,
comorbilidad
TAC alta resolución
Reevaluar fenotipo:
esputo inducido
Considerar azitro
FBC
Ultimo recurso OCS dosis baja

No suspender CIN

Corticoides y remodelación VA

- Corticoides IM no mejoran VEF1 en aprox. 80% pacientes
- OCS de rescate mejoran solo parcialmente función pulmonar
- Los biológicos en cambio han demostrado:

Mejorar obstrucción de VA no respondedora a OCS.

Mepolizumab, Benralizumab y Dupilumab mejoran la función pulmonar y reducen la frecuencia de exacerbaciones a pesar de una reducción de OCS de aprox. 75%

La inhibición de IL-5 puede restaurar la integridad epitelial, reequilibrar la respuesta inmune y revertir la remodelación de las vías aéreas¹⁻⁴



IL: Interleucina.

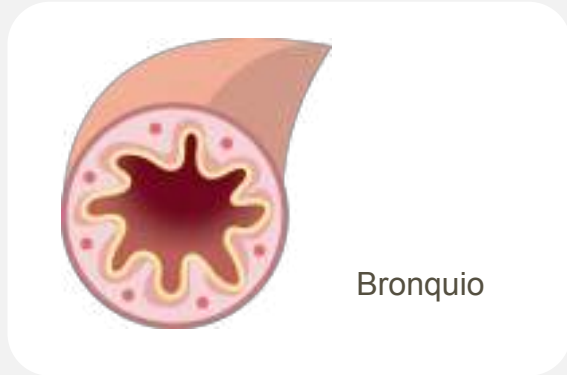
1. Buchholtz KM, Lewis E, Galpo D, et al. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):574-584. 2. Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, et al. Regulatory T cell monitoring in severe eosinophilic asthma patients treated with mepolizumab. *Scand J Immunol.* 2021;94(1):e13091. 3. Kalliofi Domvri, Ioanna Tsiouprou, Petros Bakakos, et al. Effect of Mepolizumab on airways remodeling in patients with late-onset severe eosinophilic asthma and fixed obstruction (preliminary data of the MESILICO study). *European Respiratory Journal* 2023. Poster 62: OA3152. 4. Gevaert P, Han JK, Smith SG, et al. The roles of eosinophils and Interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(11):1413-1423.

En el asma grave, el tratamiento tardío puede avivar las llamas



Etapa 1

Enfermedad de la vía aérea D no diagnosticada / asintomática



Etapa 2

Nuevo/Vía Aérea Suave Disease



Etapa 3

Enfermedad de las vías respiratorias tardías / severas



Mayor uso de OCS



Disminución de la función pulmonar



Aumento de las comorbilidades, por ejemplo, aumento de peso

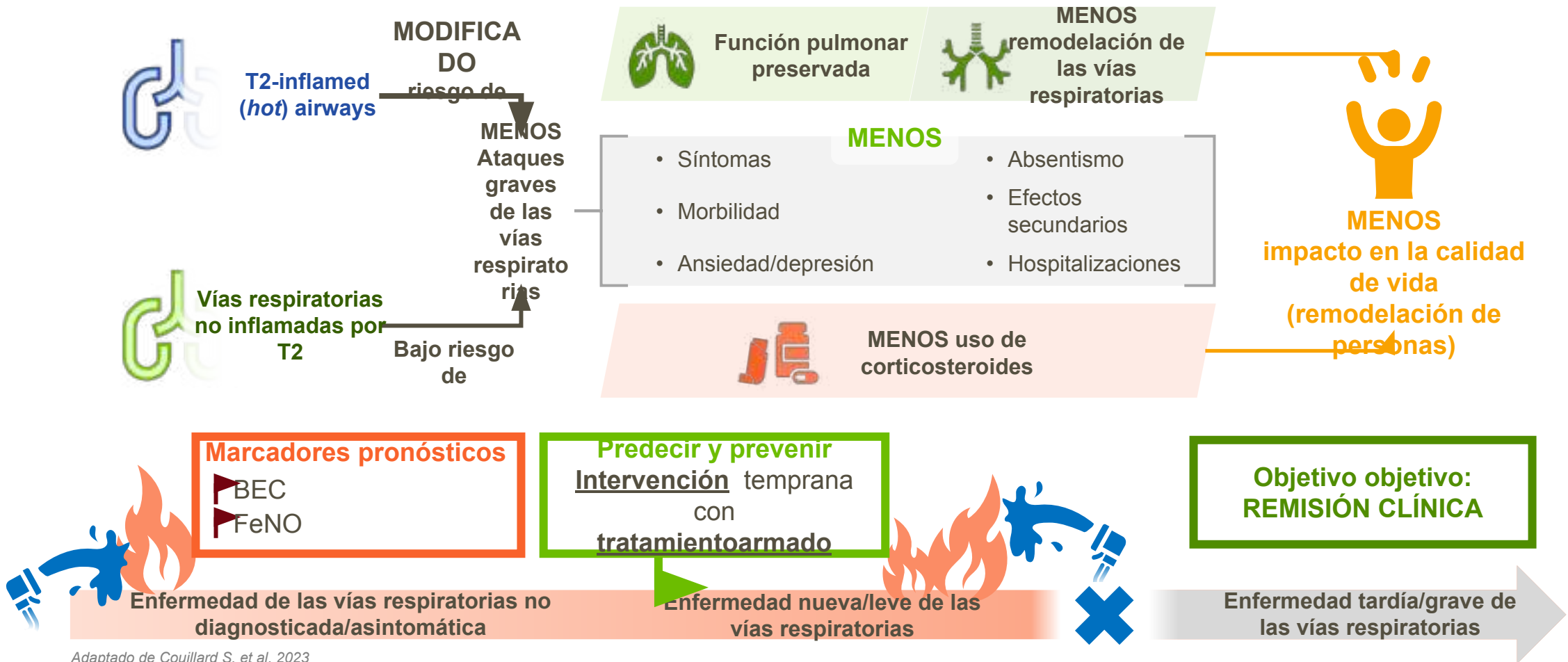


'Extinción de incendios río abajo'
Tratamiento retrasado

Adaptado de Couillard S, et al. 2023

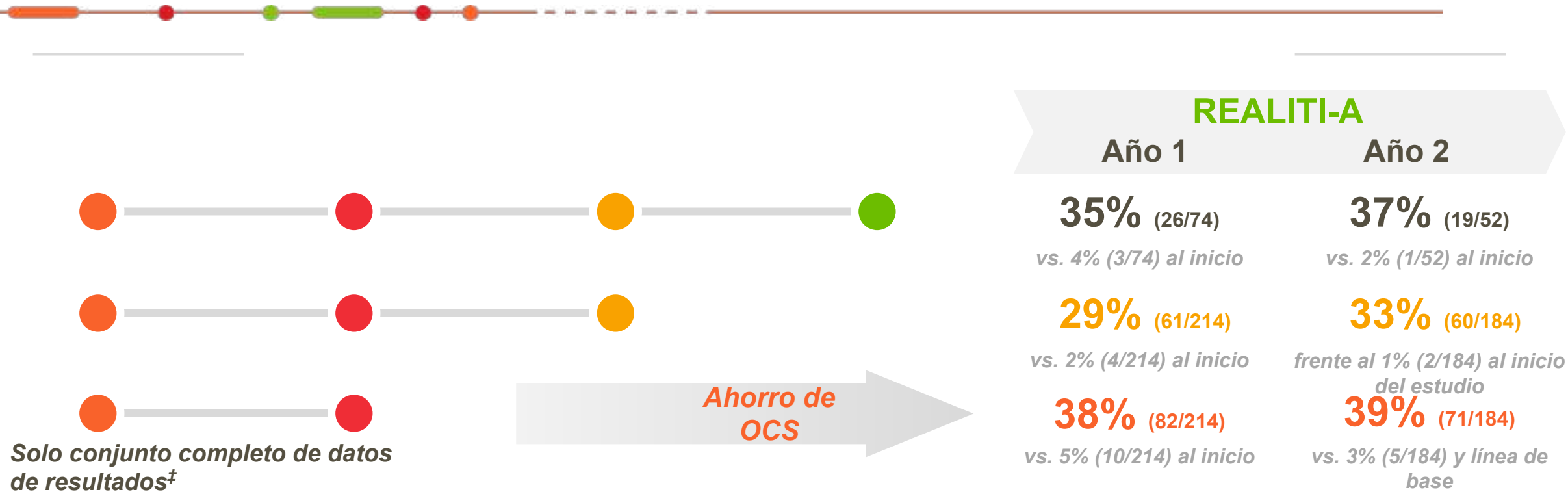
OCS, corticosteroide oral.
Couillard S, et al. *J Alergia Clin Immunol Pract.* 2023; 11(3):704–712.

Un enfoque de predicción y prevención puede ayudar a reducir el daño



Adaptado de Couillard S, et al. 2023

Los productos biológicos pueden hacer realidad objetivos ambiciosos



El tratamiento biológico no debe retrasarse para garantizar que la RC pueda ser un objetivo potencial

REALITI-A:² El 10% (85/823) de los pacientes experimentó TRAE determinados por el investigador un año después del inicio de Nucala durante el período de seguimiento. Se produjeron EA graves en el <1% de los pacientes (6/823). Siete pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento.

Se requirió que se cumplieran todos los siguientes criterios de remisión clínica en la semana 52 o en la semana 104 después del inicio de Nucala: libre de mOCS (en el momento de la evaluación), libre de exacerbaciones (durante el inicio y los periodos de seguimiento de 52 y 104 semanas, respectivamente), ACQ-5<1.5 (en el momento de la evaluación), sin empeoramiento en el FEV₁ (desde el inicio del tratamiento hasta el momento de la evaluación).¹
^{*}Definido como una puntuación ACQ-5 de <1.5; ¹Definido como ningún empeoramiento del FEV₁ desde el inicio del tratamiento/inicio del tratamiento hasta el momento de la evaluación; ¹Porcentajes para aquellos sujetos con todos los datos. De los 822 pacientes inscritos, los datos de las definiciones de remisión clínica de tres y cuatro componentes en la semana 52 estaban disponibles en 214 (26%) y 74 (9%) pacientes, respectivamente. Los datos para las definiciones de remisión clínica de tres y cuatro componentes en la semana 104 estaban disponibles en 184 (22%) y 52 (6%) pacientes, respectivamente.
 ACQ-5, Cuestionario de control del asma-5; ACT, Prueba de control del asma; (TR)EA, evento adverso (relacionado con el tratamiento); FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mOCS: OCS de mantenimiento; OCS, corticosteroide oral.

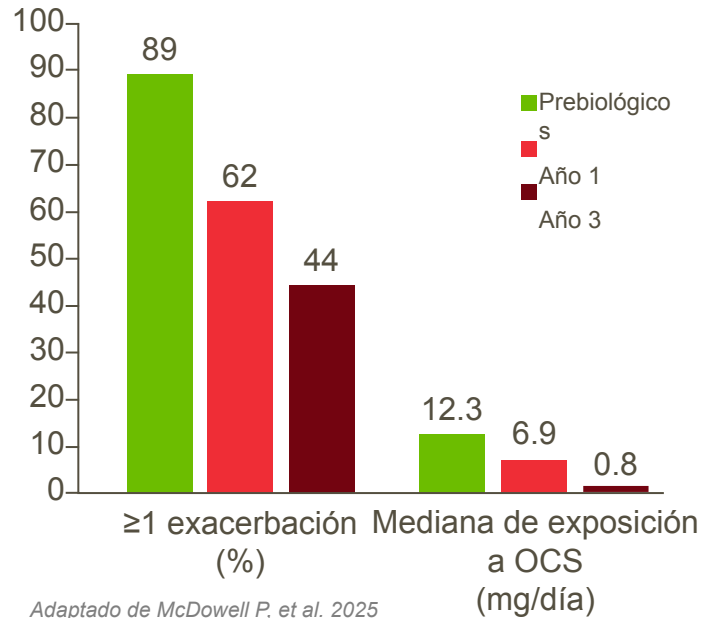
1. Brusselle G, et al. Clinical Remission Achievement in Severe Asthma Following Mepolizumab Treatment: Results from the REALITI-A Study at 2 Years. Presentado en: Congreso Internacional de la Sociedad Torácica Americana 2023. Cartel 203. Disponible en: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/de_AT/Pdf/poster-203-brusselle-g-ats-2023.pdf. Consultado, abril de 2025; 2. Pilette C, et al. *J Alergia Clin Immunol Pract*. 2022; 10: 2646–2656.



Evite el daño de OCS con una acción temprana

A pesar de una reducción en la exposición a OCS, se observa toxicidad progresiva en pacientes con asma grave¹

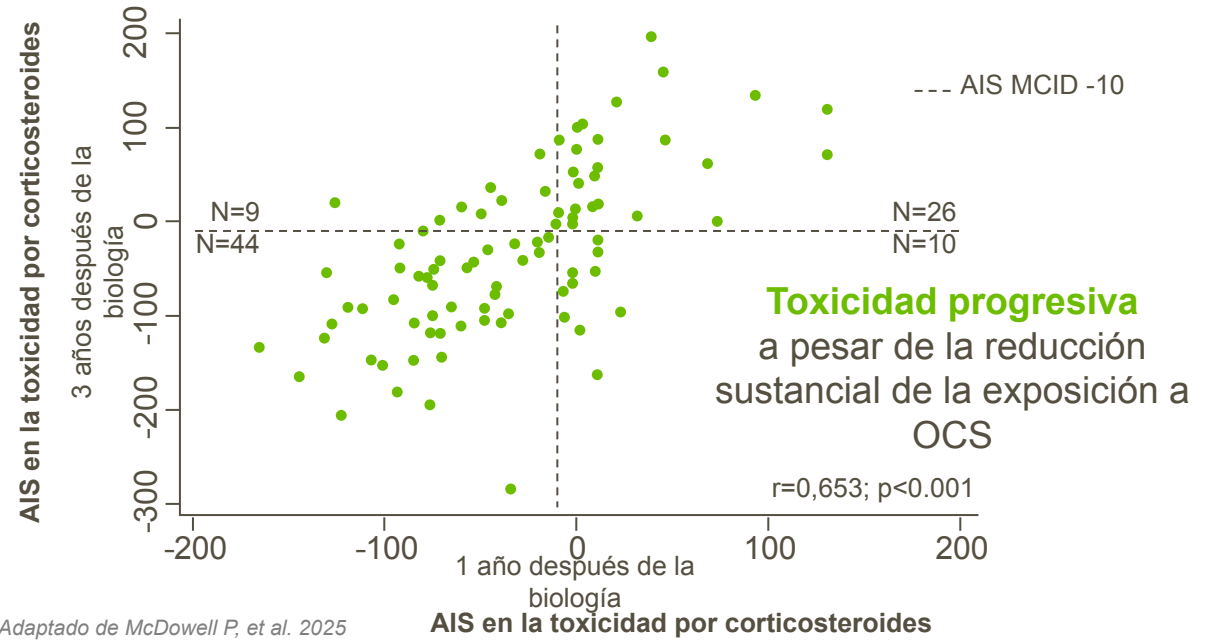
Uso de OCS antes de comenzar la terapia biológica en comparación con el año 1 y el año 3 en terapia biológica*²



Nucala dio lugar a una **reducción sustancial de GC**, pero esto no se correlacionó con la reducción de la toxicidad de GC

~40% de los pacientes no cumplieron con la DMCI para la reducción de la toxicidad a 1 año

Correlación en el cambio de toxicidad en el año 1 y el año 3 en la terapia biológica²



Las toxicidades irreversibles relacionadas con el OCS indican que la bioiniciación temprana puede mejorar los resultados de los pacientes¹

* Cohorte observacional prospectiva de un solo centro de 101 pacientes secuenciales con AS evaluados al comenzar la terapia biológica.²

AIS, puntuación de mejora agregada; GC, glucocorticoide; DMCI, diferencia clínica mínimamente importante; OCS, corticosteroide oral.

1. Farinha I y Heaney L. *Respir Res.* 2024; 25:178; número arábigo. McDowell P, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025; 13(2):298–307.

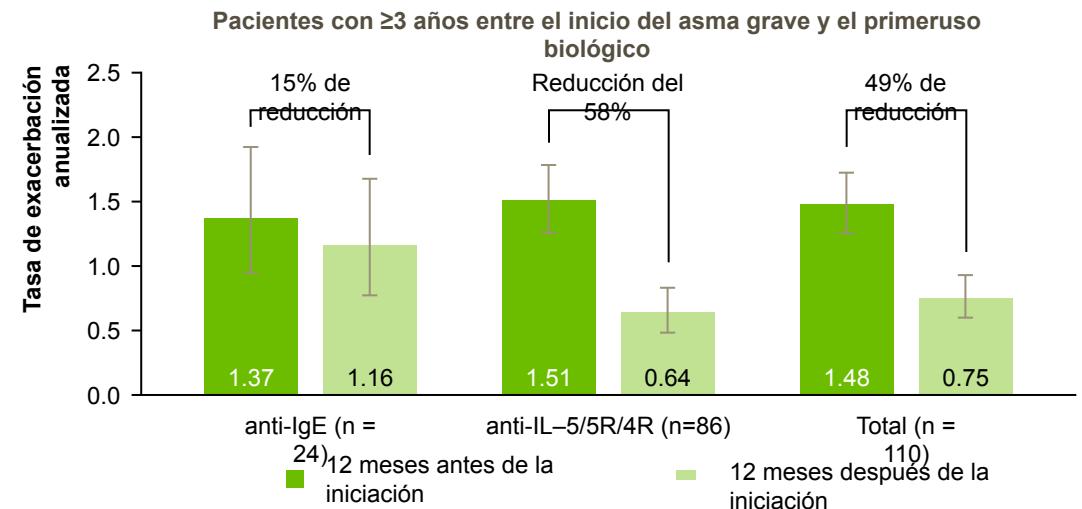
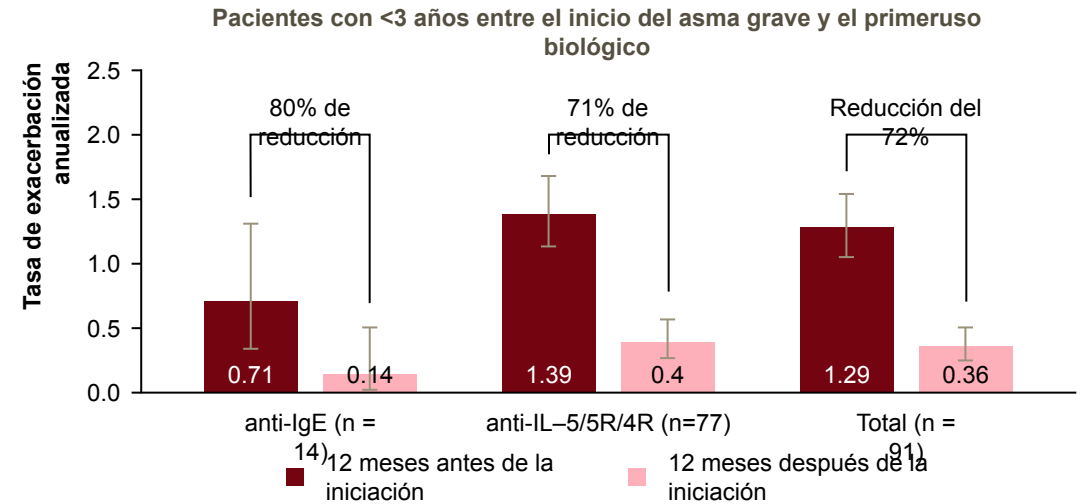
El uso temprano de productos biológicos puede reducir las exacerbaciones

En una población estadounidense del mundo real con SA (CHRONICLE):*

Se observaron reducciones de exacerbación numéricamente mayores en aquellos que comenzaron con productos biológicos <3 (n = 91) frente a ≥3 (n = 110) años después del inicio de la AS



En general, los pacientes con un primer uso biológico temprano frente a un primer uso tardío† tuvieron una mayor reducción en la tasa de exacerbación anualizada



*CHRONICLE es un estudio observacional en curso de adultos estadounidenses con AS tratados por alergólogos/inmunólogos o neumólogos. Adaptado de Mohan A, et al. 2024

†<3 años frente a ≥3 años.

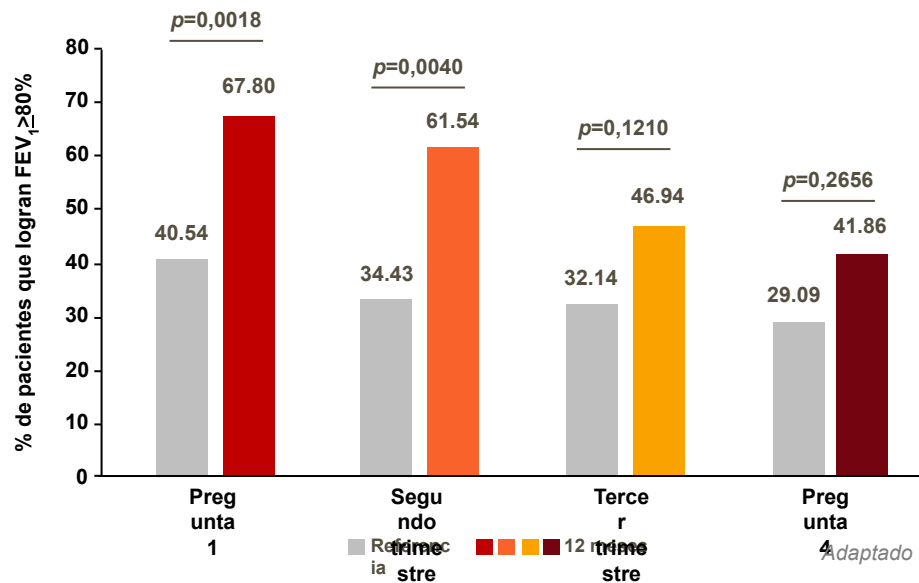
SA, asma grave; Estados Unidos, Estados Unidos.

Mohan A, et al. Presentado en: ATS 2024; 21 de mayo, San Diego, EE. UU.; Resumen no. 305.

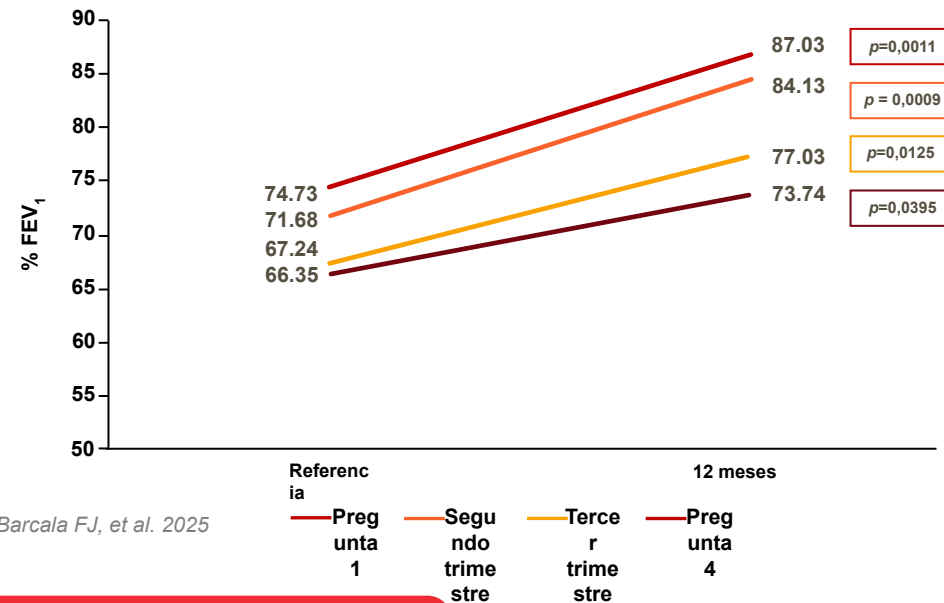
El uso temprano de productos biológicos también podría preservar la salud pulmonar

Análisis post-hoc de REDES*

Proporción de pacientes con normalización del FEV₁ pre-BD (≥80%) al inicio y a los 12 meses con Nucala



Valor del 1% del FEV pre-BD al inicio y a los 12 meses con Nucala



Adaptado de González-Barcala FJ, et al. 2025

El inicio temprano de Nucala en pacientes después de su diagnóstico de asma mostró una función pulmonar más conservada

*Estudio observacional en el mundo real que evaluó la eficacia y seguridad de Nucala 100mg SC cada 4 semanas durante 12 meses en 318 pacientes con Asma Grave en España.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; pre-BD, prebroncodilatador; SC, subcutánea.

González-Barcala FJ, et al. *ERJ Open Res.* 2025; 11(1):00211–2024.

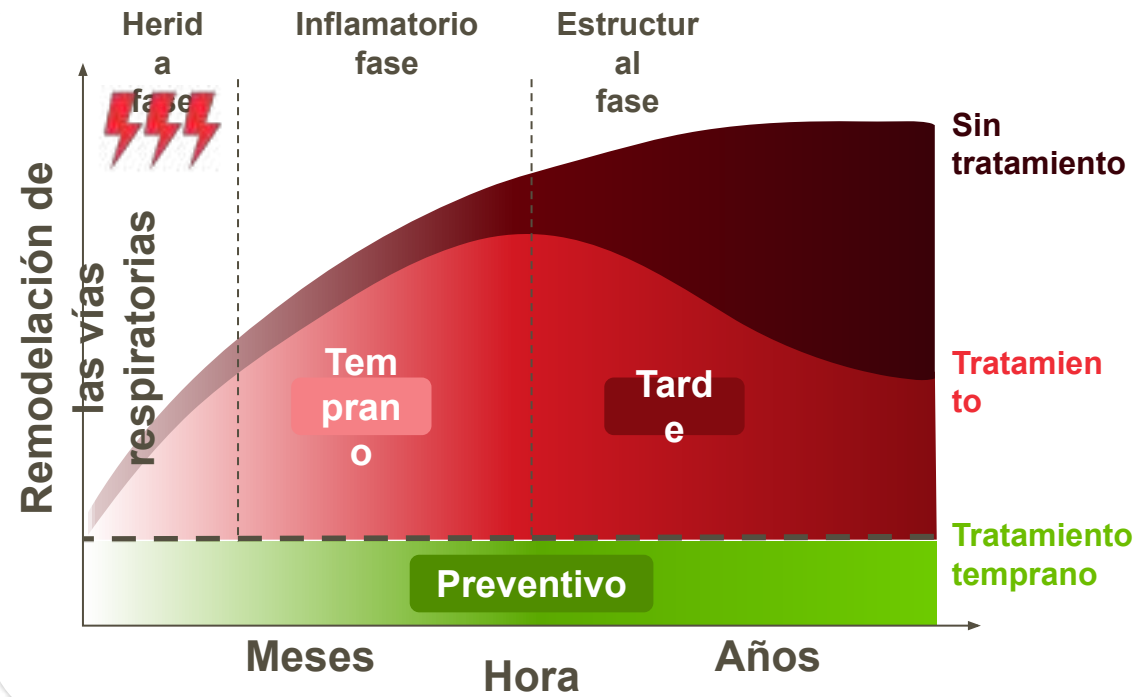
La bioiniciación oportuna podría prevenir la remodelación de las vías respiratorias

Clasificación propuesta de los efectos preventivos tempranos, tardíos y potenciales de los productos biológicos en la remodelación de las vías respiratorias en el asma

Efectos tempranos

Sobre los cambios inflamatorios que no responden a los GC

- VEF₁
- Infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias
- Depósito de proteína catiónica eosinofílica
- Obstrucción pequeña de las vías respiratorias
- Obstrucción de moco
- Infiltración de células T
- Liberación de neurotrofina
- Activación de células T dependientes de IL-13/IL-4
- Liberación/acción de citoquinas
- Inhibición mediada por IgE de Liberación de IFN y por pDC



Adaptado de Varrichi G, et al. 2024

Efectos tardíos

Sobre cambios anatómicos/histológicos/funcionales

- VEF₁
- Infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias
- Activación de miofibroblastos
- Engrosamiento de RBM
- Hipertrofia/hiperplasia de ASM
- Deposición ECM
- Expresión de tenascina
- Remodelación neuronal

Efectos preventivos

- Progresión a asma crónica
- Desarrollo de cambios estructurales secundarios
- Pérdida progresiva de la función pulmonar
- Necesidad de tratamiento crónico a largo plazo

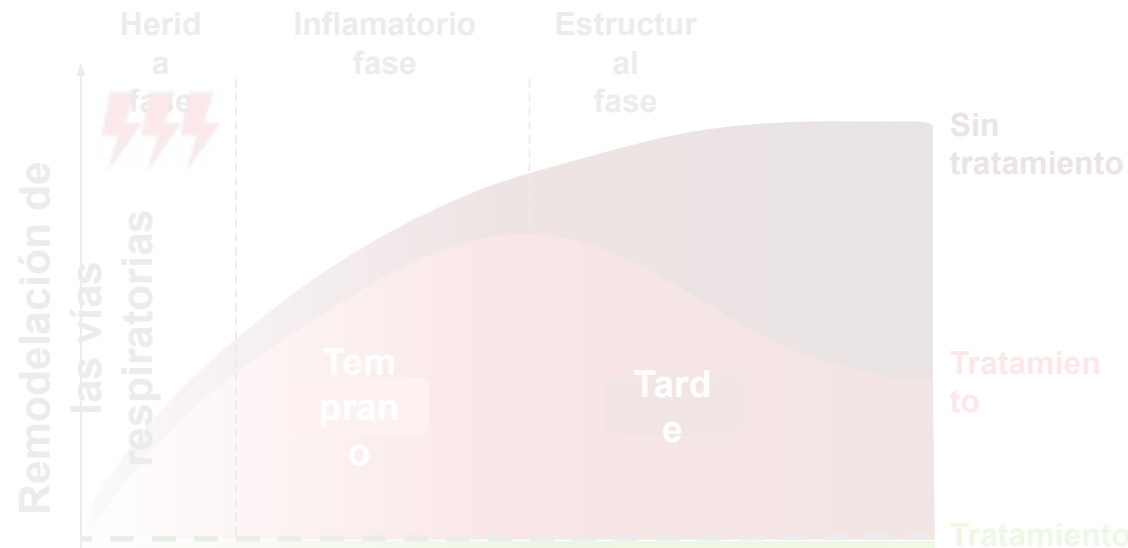
La bioiniciación oportuna podría prevenir la remodelación de las vías respiratorias

Clasificación propuesta de los efectos preventivos tempranos, tardíos y potenciales de los productos biológicos en la remodelación de las vías respiratorias en el asma

Efectos tempranos

Sobre los cambios inflamatorios que no responden a los GC

- Infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias
- Depósito de proteína catiónica eosinofílica
- Obstrucción pequeña de las vías respiratorias
- Obstrucción de moco
- Infiltración de células T
- Liberación de neurotrofina
- Activación de células T dependientes de IL-13/IL-4



Efectos tardíos

Sobre cambios anatómicos/histológicos/funcionales

- VEF₁
- Infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias
- Activación de miofibroblastos
- Engrosamiento de RBM
- Hipertrofia/hiperplasia de ASM
- Deposición ECM
- Expresión de tenascina
- Remodelación neuronal

Los efectos de la bioiniciación oportuna sobre los eventos inflamatorios de la remodelación de las vías respiratorias se observan a los pocos días o semanas de comenzar el tratamiento

Efectos preventivos

- Progresión a asma crónica
- Desarrollo de cambios estructurales secundarios
- Pérdida progresiva de la función pulmonar
- Necesidad de tratamiento crónico a largo plazo

Intervenciones de tratamiento oportunas, alcance global

Un Consenso Delphi en siete países en desarrollo o subrepresentados*



La utilización adecuada de biomarcadores y la intervención oportuna del tratamiento son cruciales para mejorar el manejo del paciente en una población global con asma grave

*Argentina, Brasil, Chile, Colombia, India, México y Arabia Saudita.

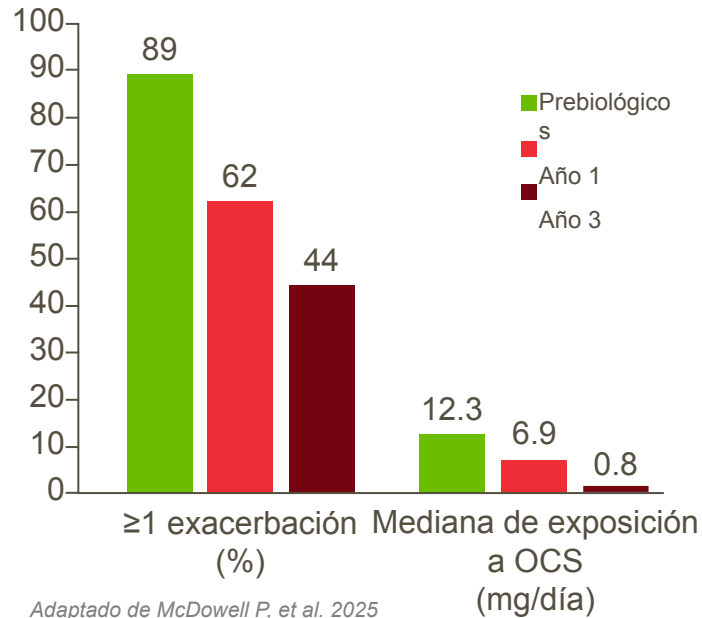
OCS, corticosteroide oral; SA, Asma grave.

Heaney L, et al. *J Asma*. 2025 Ene 24:1–16:doi.10.1080/02770903.2024.2442933.

Evite el daño de OCS con una acción temprana

A pesar de una reducción en la exposición a OCS, se observa toxicidad progresiva en pacientes con asma grave¹

Uso de OCS antes de comenzar la terapia biológica en comparación con el año 1 y el año 3 en terapia biológica*²

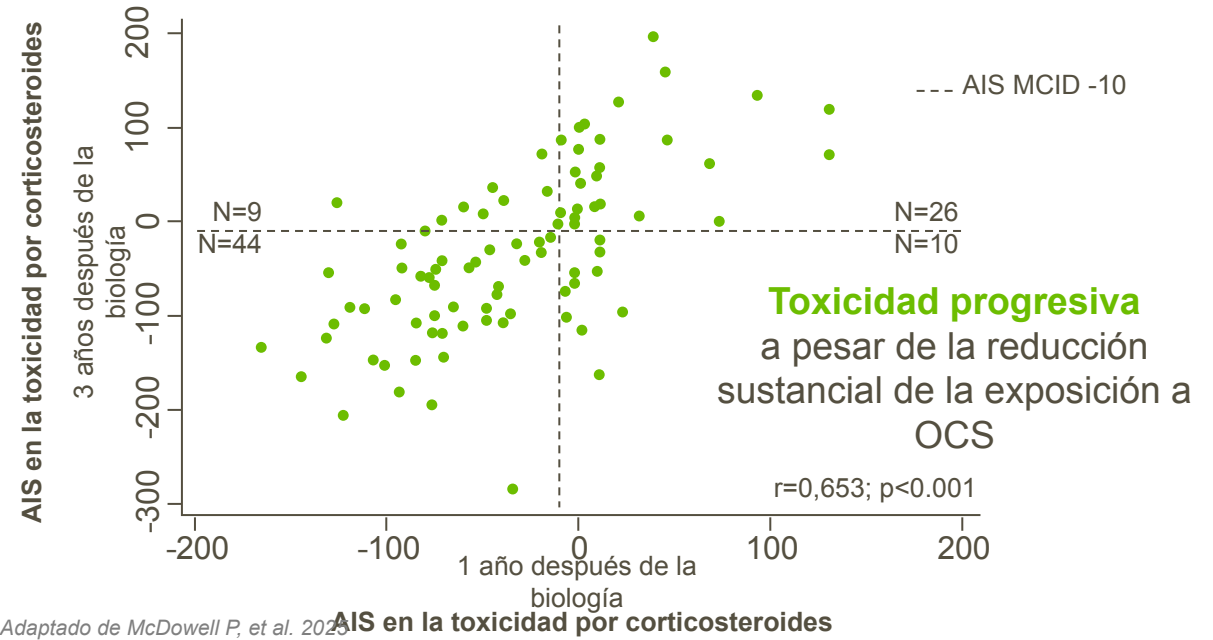


Nucala dio lugar a una **reducción sustancial de GC**, pero esto no se correlacionó con la reducción de la toxicidad de GC

~40% de los pacientes no cumplieron con la DMCI para la reducción de la toxicidad a 1 año

Adaptado de McDowell P, et al. 2025

Correlación en el cambio de toxicidad en el año 1 y el año 3 en la terapia biológica²



Adaptado de McDowell P, et al. 2025

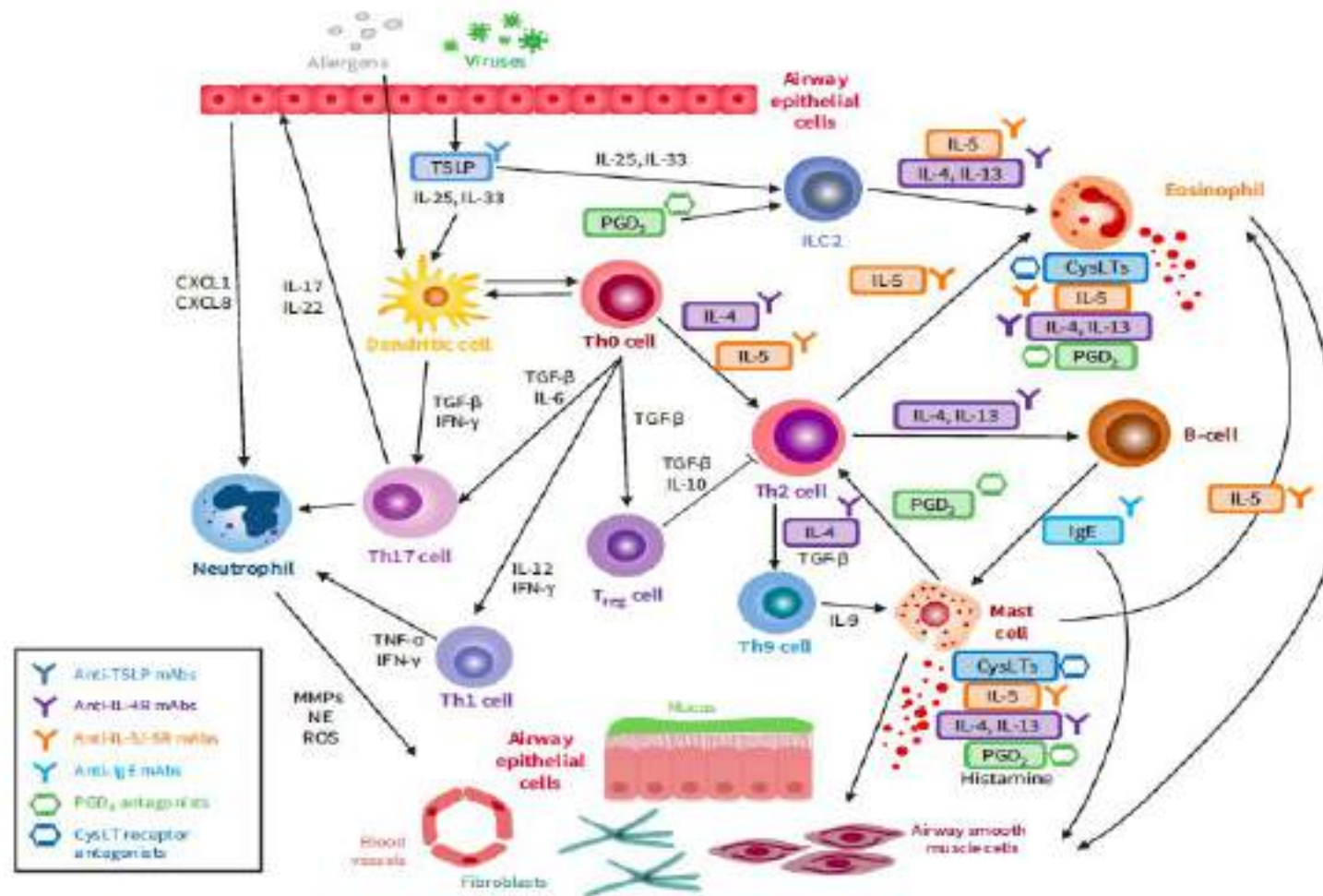
Las toxicidades irreversibles relacionadas con el OCS indican que la bioiniciación temprana puede mejorar los resultados de los pacientes¹

* Cohorte observacional prospectiva de un solo centro de 101 pacientes secuenciales con AS evaluados al comenzar la terapia biológica.²

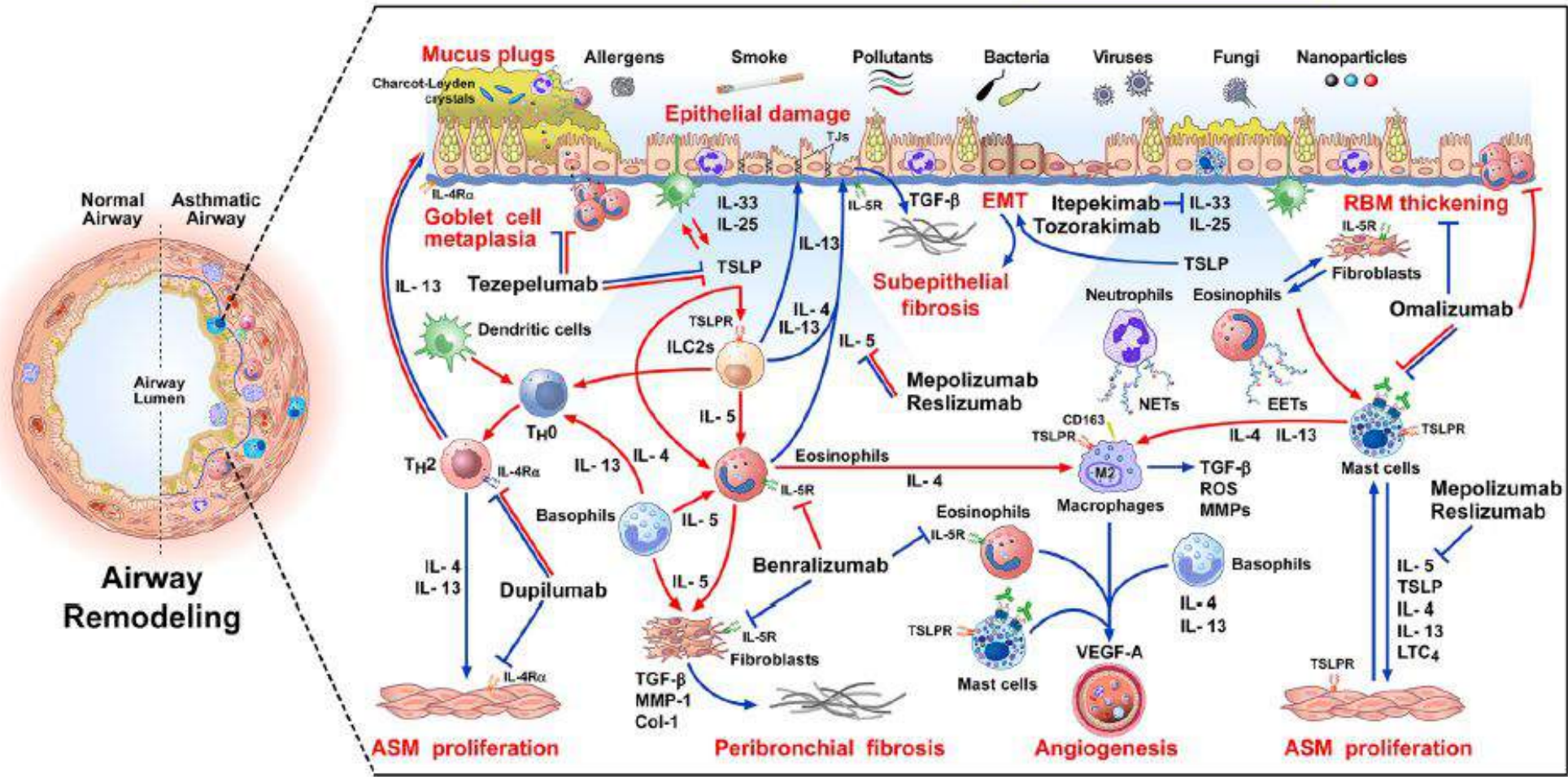
AIS, puntuación de mejora agregada; GC, glucocorticoide; DMCI, diferencia clínica mínimamente importante; OCS, corticosteroide oral.

1. Farinha I y Heaney L. *Respir Res.* 2024; 25:178; 2. McDowell P, et al. *J Allerg Clin Immunol Pract.* 2025; 13(2):298–307.

Drogas modificadoras de enfermedad

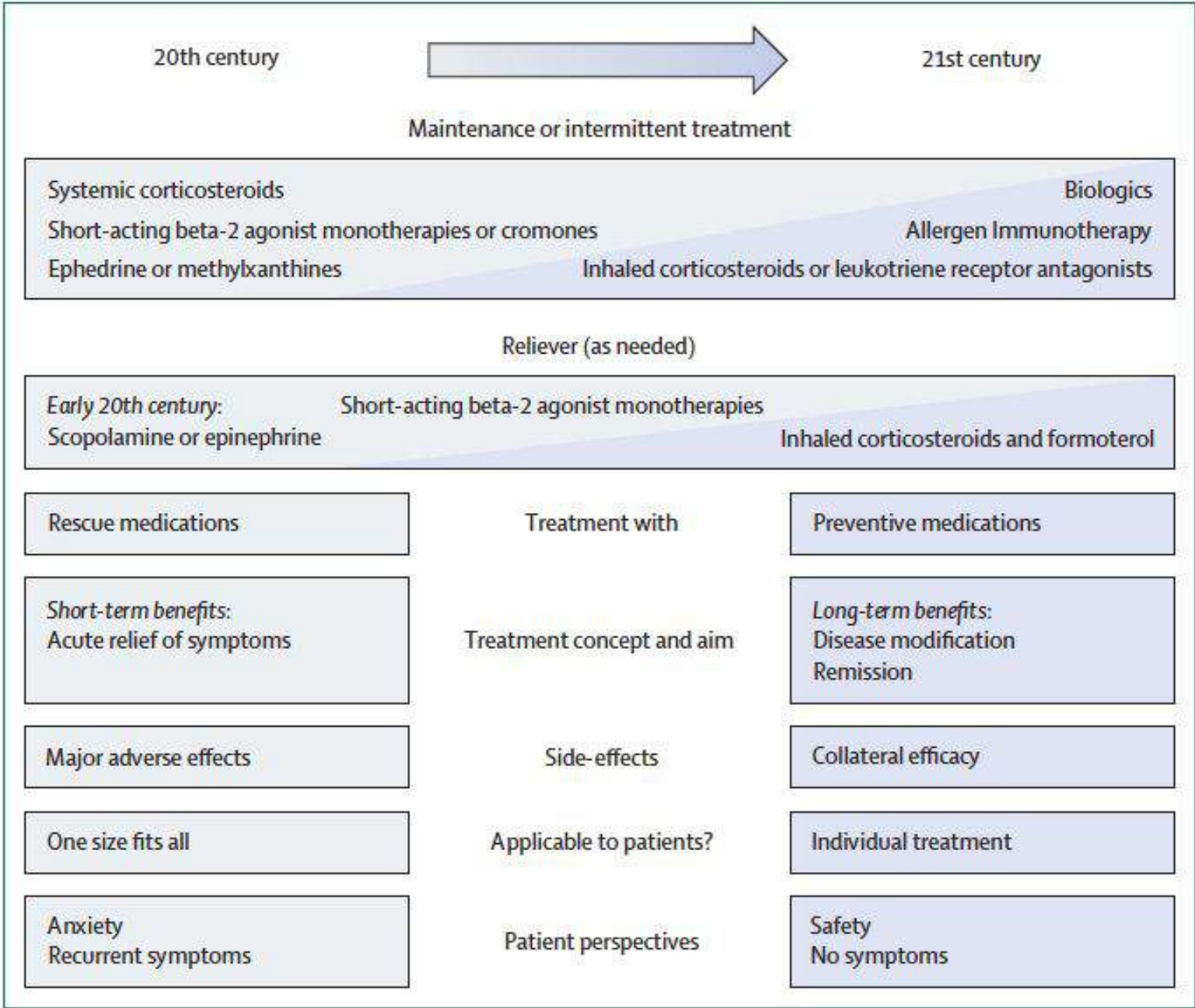


Biológicos en remodelación en asma

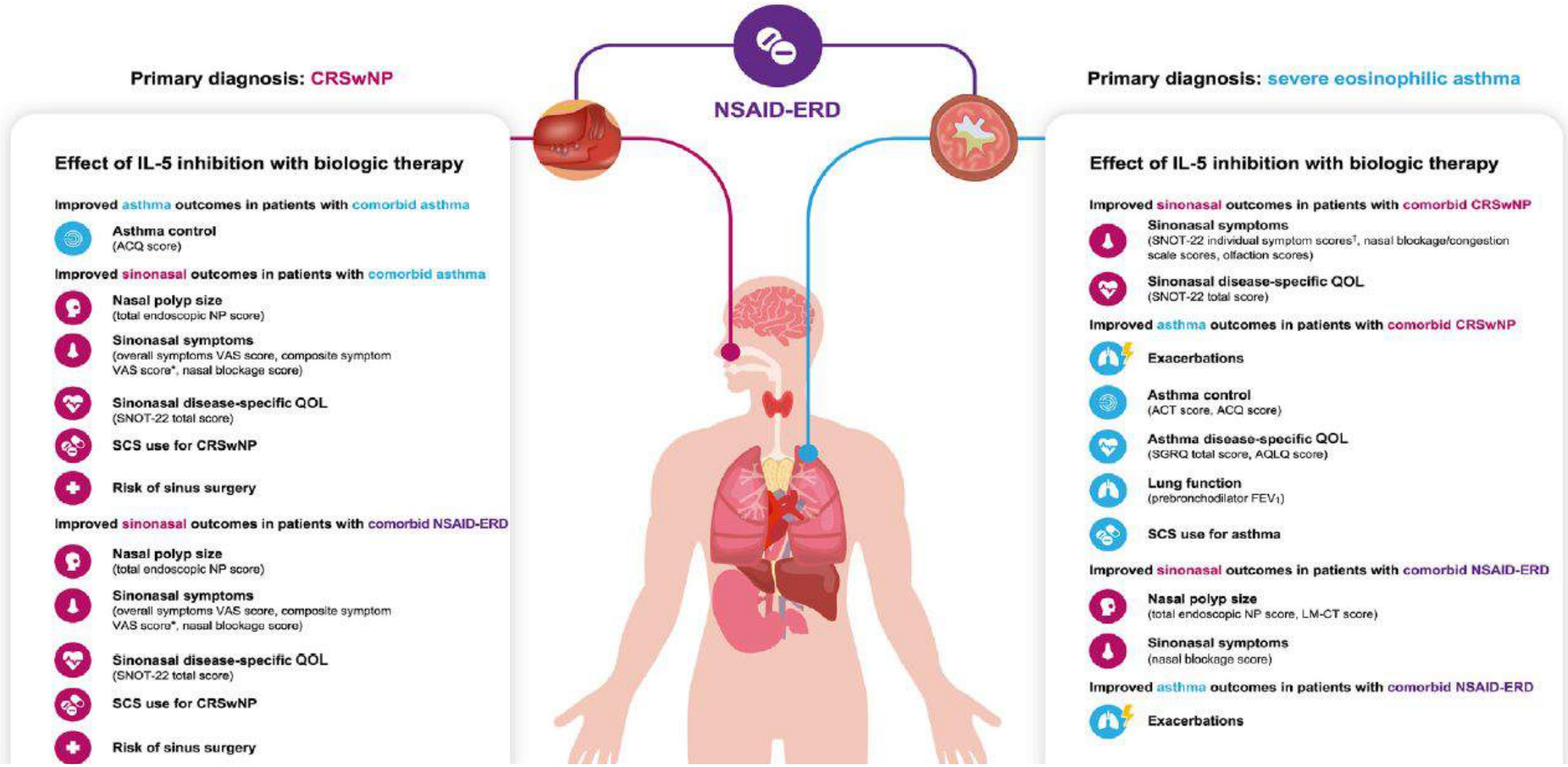


Estudios en curso sobre efecto de biológicos en remodelación VA en Asma

Biologic	Clinical trial identifier	Phase	Population	Primary outcomes	Duration	Status
Dupilumab	NCT04400318 (VESTIGE)	Phase 4	Adults with severe asthma	Effect of dupilumab on lung inflammation and related changes in airway volumes detectable by functional respiratory imaging	Minimum 29 weeks and up to 41 weeks	Completed
Mepolizumab	NCT04612556 (MESILICO)	Phase 4	Adults with severe asthma	Any improvement in airway remodeling after 156 weeks of treatment	3 years	Active, not recruiting
Mepolizumab	NCT03797404 (REMOMEPO)	Phase 4	Adults with severe asthma	Changes in RBM thickening, in ASM area after 6 months and 12 months of mepolizumab treatment	12 months	Completed
Mepolizumab	NCT05708300 (CALIOPI)	Phase 4	Adults with severe asthma and CRSwNPs	Evaluation of the airway remodeling in various anatomic locations of the airways (nose, bronchus) at baseline-before treatment initiation and after 156 weeks of mepolizumab treatment.	3 years	Recruiting
Benralizumab	NCT04365205 (BENRAMOD)	Phase 4	Adults with severe asthma	Number of bronchial smooth muscle (BSM) cells obtained from severe asthmatics measured in vitro using BrdU incorporation.	12 months	Recruiting
Benralizumab	NCT03953300 (CHINOOK)	Phase 4	Adults with severe asthma	The change in eosinophil numbers expressed as number/mm ² in submucosa as measured by major basic protein (MBP) staining in endobronchial biopsies	1 year	Recruiting
Benralizumab	NCT06288516 (BREATH)	Phase 4	Adults with severe asthma	Any improvement in airway remodeling after 52 weeks of treatment	12 months	Recruiting
Tezepelumab	NCT05651841 (REVERT)	Phase 4	Adults with severe asthma	Comparison on CT-scan in the change in mean percentage bronchial wall area (%WA) at the B1 and B8 bronchi, generations 3, 4, and 5	12 months	Recruiting



Inhibición de IL-5 es eficaz en tratamiento de inflamación de VA alta y baja



Indicaciones de tratamiento biológico en la RSCcPN

RSCcPN bilaterales
en paciente con Cx
endoscópica
sinusal previa*

+ Tres
criterios

Evidencia de inflamación tipo
2

Uso prolongado de
corticosteroides sistémicos

Deterioro significativo de la
CdV

Pérdida significativa del
olfato

Diagnóstico de asma
comórbida

Eosinófilos en: tejido ≥ 10 /hpf o sangre
 ≥ 150 o IgE total ≥ 100

≥ 2 cursos en el último año
O uso a largo plazo (>3 meses)

SNOT-22 ≥ 40

Anósmico en prueba del olfato

Asma que requiere corticosteroides
inhalados regulares

* Excepto en situaciones especiales: contraindicación de cirugía, otros.

Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, de Corso E, Gevaert P, Scadding GK, Wagemann M, Bernal Sprekelsen M, Chaker A, et al. Rhinology. 2023; 61;1-9

RSCcPN, rinosinusitis crónica con pólipos nasales;

EPOS, Documento de Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales; EUFOREA, Foro Europeo de Investigación y Educación en Alergias y Enfermedades de las Vías Aéreas; hpf, campo de alta potencia; SNOT-22, Prueba de Resultado Sino-nasal de 22⁷³ preguntas.

Manejo de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en América Latina: Un consenso multidisciplinario de un grupo de trabajo de expertos

Assessment of treatment response to biologics

CRSwNP with comorbidities			
Parameter			
1. Reduced nasal polyp size	4–6 months	No response	0 criteria
2. Reduced need for systemic corticosteroids		Poor	1–2 criteria
3. Improved quality of life		Moderate	3–4 criteria
4. Improved sense of smell		Excellent	All 5 criteria
5. Reduced impact of comorbidities (e.g., asthma)			

Evidencia Clínica Nuclera (Mepolizumab)

NUCALA: indicaciones y dosificación¹

PATOLOGÍA	INDICACIÓN	DOSIFICACION	PRESENTACIÓN
Asma severa eosinofílica	Tratamiento adicional de mantención en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años con asma severa eosinofílica refractaria	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg cada 4 semanas (adultos) • 40 mg cada 4 semanas (6-11 años) 	<ul style="list-style-type: none"> • Polvo liofilizado • Autoinyector subcutáneo
Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)	Tratamiento adicional con corticoides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticoides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg cada 4 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinyector subcutáneo
Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA)	Tratamiento adicional en pacientes a partir de los 6 años con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA) recurrente-remitente o refractaria	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg cada 4 semanas (adultos y adolescentes desde 12 años) • 100 - 200 mg Según peso (6-11 años) 	
Síndrome hipereosinofílico (SHE)	tratamiento adicional en pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico no controlado adecuadamente sin una causa secundaria no hematológica identificable	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg cada 4 semanas 	



Eficacia de Nucala en el perfil de paciente con asma eosinofílica más grave ¹

Estudio COSMEX - Incluyó pacientes del estudio COSMOS (provenientes de MENSA y SIRIUS) con el **perfil más grave de AGE**:¹

Al menos con 1 de las siguientes condiciones:¹

- ≥ 1 intubación en su vida
- ≥ 1 hospitalización en los 12 meses previos
- ≥ 3 exacerbaciones en los 12 meses previos
- ≥ 10 mg prednisona en la aleatorización del estudio SIRIUS

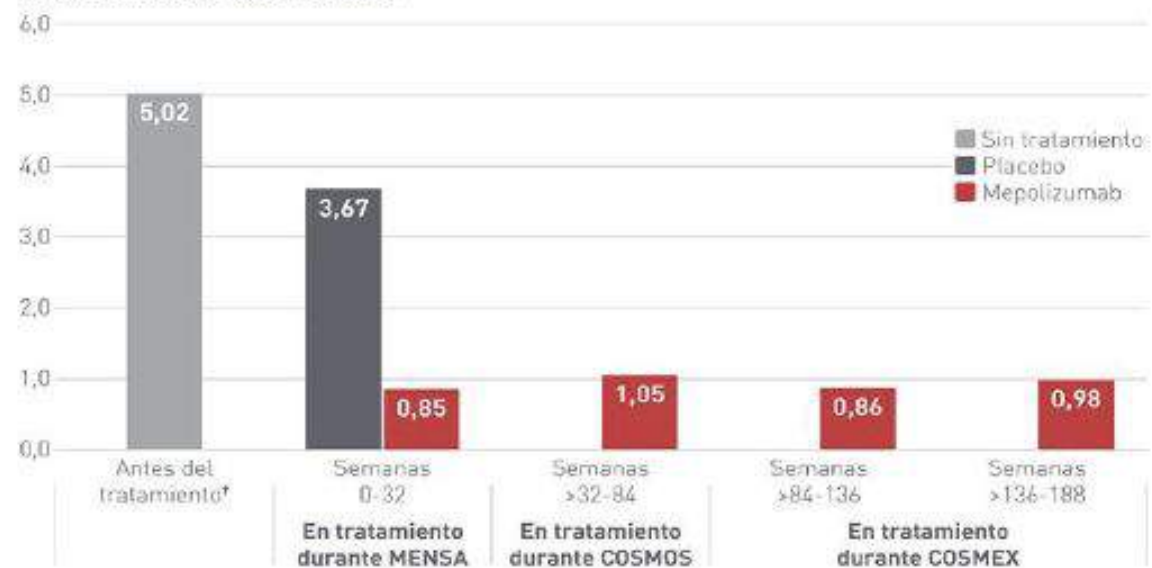
Además se incluyeron pacientes con:¹

- FEV1 $\leq 50\%$ en la aleatorización del estudio SIRIUS
- ACQ-5 ≥ 3 o SGRQ ≥ 60 en la aleatorización de los estudios MENSA o SIRIUS

Tasa de exacerbaciones que requieren hospitalización o visita a urgencias durante el estudio:¹

0,13 eventos/año (0,10-0,18)

Tasa anualizada de exacerbaciones



†12 meses anteriores a la inscripción en MENSA.

Los análisis incluyen exacerbaciones clínicamente significativas de MENSA y todas las exacerbaciones de COSMOS y COSMEX. El grupo de mepolizumab en MENSA contiene pacientes con dosis de 100 mg SC y 75 mg IV*.

*Dosis/vía de administración no autorizadas. En España, la dosis aprobada de mepolizumab es de 100 mg SC una vez cada 4 semanas en adultos y adolescentes a partir de 12 años, y de 40 mg SC una vez cada 4 semanas en niños de 6 a 11 años.

Adaptado de Khurana S et al. Clin Ther. 2019

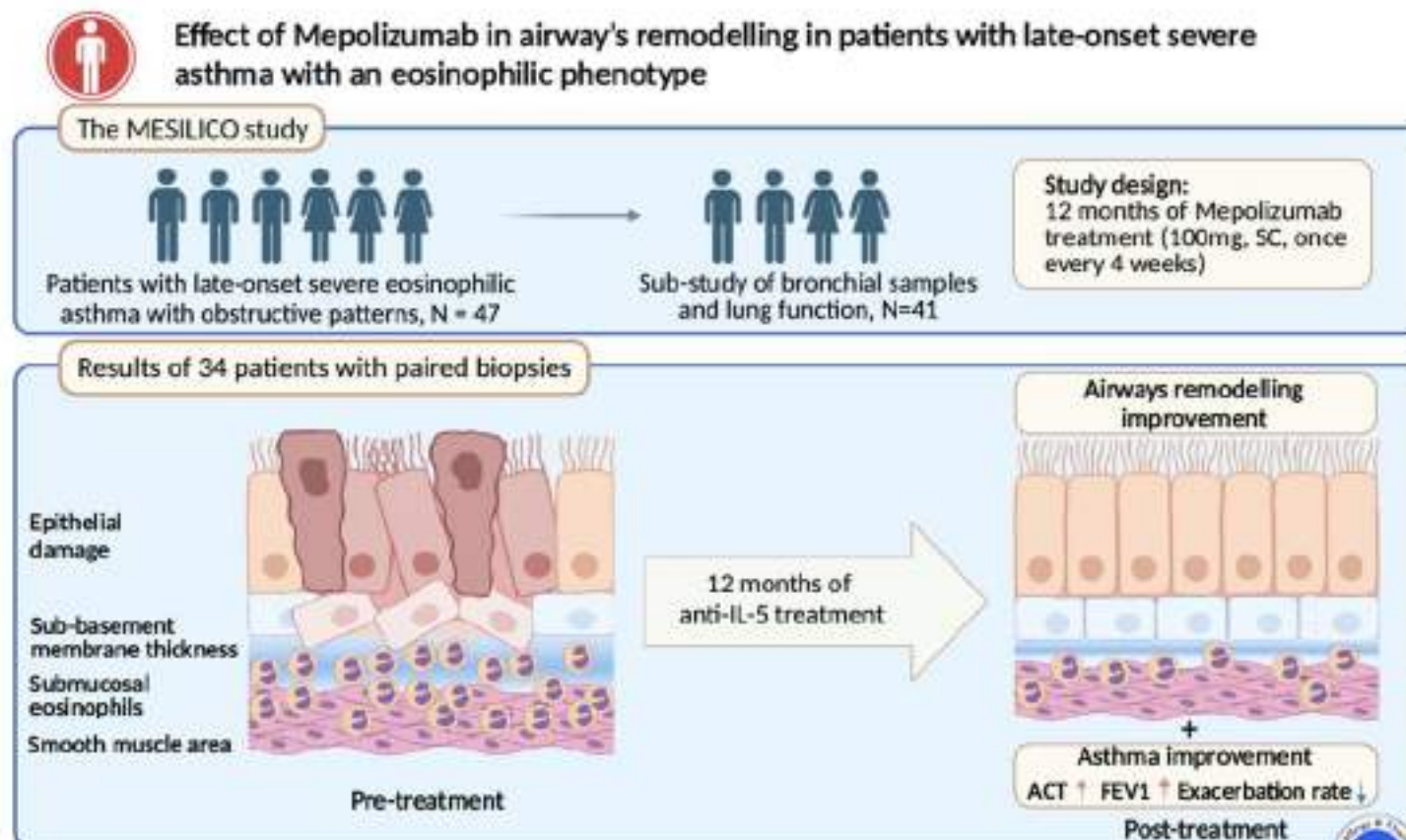
AGE: asma grave eosinofílica;

1. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. Clin Ther. 2019;41(10):2041-2056.e5.

VUESTRA EXPERIENCIA
EL VALOR DE
NUCALA

Efecto de Nucala (Mepolizumab) en remodelación de VA en Asma grave eosinofílica

MESILICO (Eficacia de Mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave de inicio tardío y obstrucción fija).



MESILICO (Eficacia de Mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave de inicio tardío y obstrucción fija)

TABLE III. Airway remodeling characteristics of patients with severe asthma at baseline and after 52 wk of mepolizumab treatment (N = 34)

Characteristics	Baseline, mean ± SD (IQR)	Posttreatment, mean ± SD (IQR)	Mean paired difference* (95% CI)	Absolute decrease (%)	P value†
sBMT (μm)‡	10.7 ± 0.9 (1.37)	8.8 ± 1.2 (1.14)	↓1.91 (1.48-2.34)	17.6	<.001
Airway smooth muscle area (%)‡	25.9 ± 8.2 (10.00)	19.6 ± 5.2 (10.00)	↓6.32 (4.2-8.4)	24.4	<.001
ASMLT (mm)‡	0.024 ± 0.006 (0.009)	0.017 ± 0.005 (0.006)	↓0.006 (0.0047-0.0088)	26.0	<.001
Epithelial integrity (proportion of damaged or denuded epithelium)‡	28.1 ± 6.3 (11.25)	17.2 ± 6.4 (10.00)	↓10.94 (9.04-12.83)	38.8	<.001
Submucosal eosinophil number/mm ² ‡	7.0 ± 2.3 (4.00)	3.3 ± 1.0 (1.00)	↓3.61 (2.84-4.38)	47.9	<.001

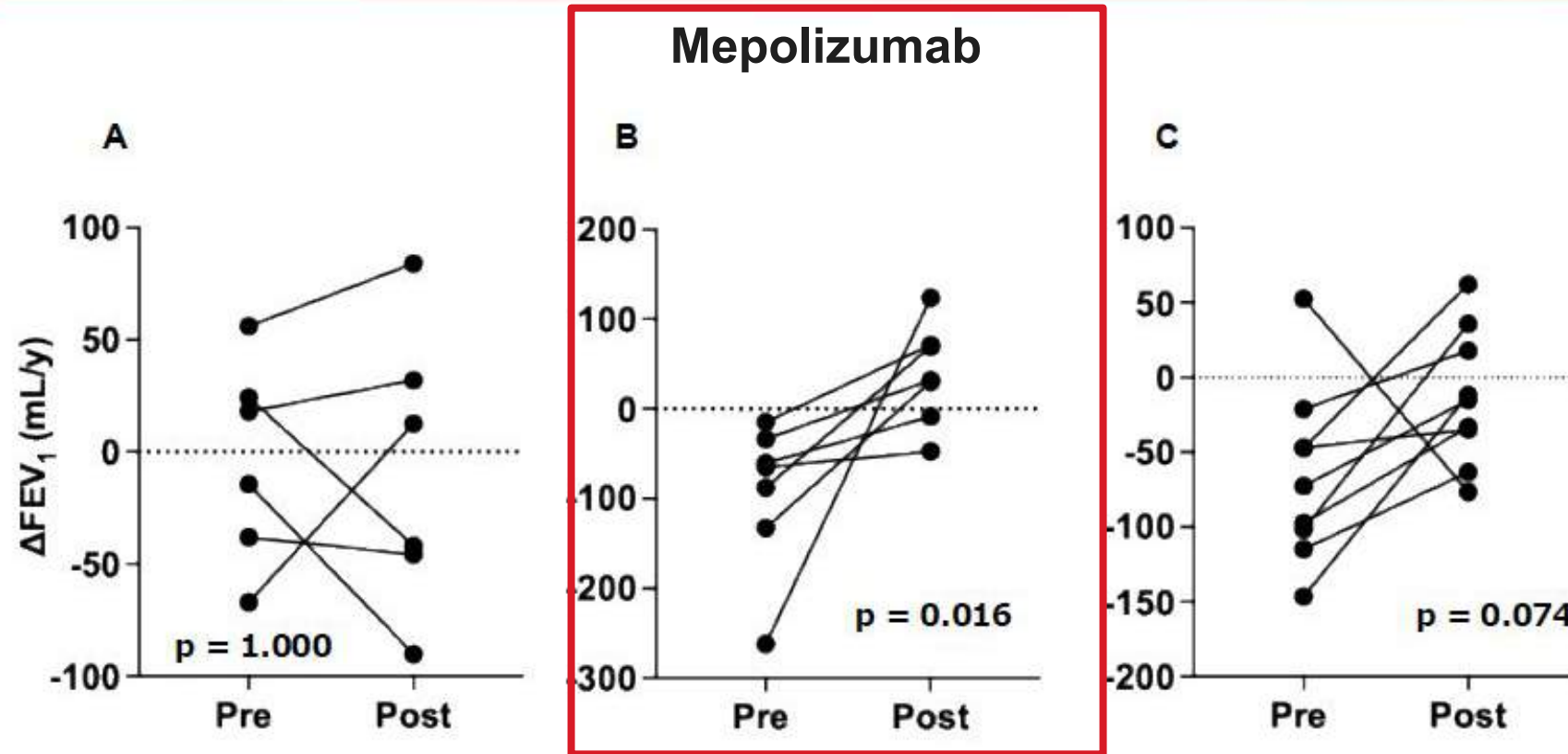


Conclusiones

- **MESILICO:** primera evidencia en AGE de inicio tardío y obstrucción fija que demuestra que el tratamiento con mepolizumab durante 12 meses no solo se asocia con una mejoría significativa de los parámetros clínicos y funcionales, sino que además revierte varios de los principales marcadores histológicos de la remodelación bronquial.
- Estos resultados respaldan el potencial de mepolizumab como una terapia con efecto modificador de la enfermedad.



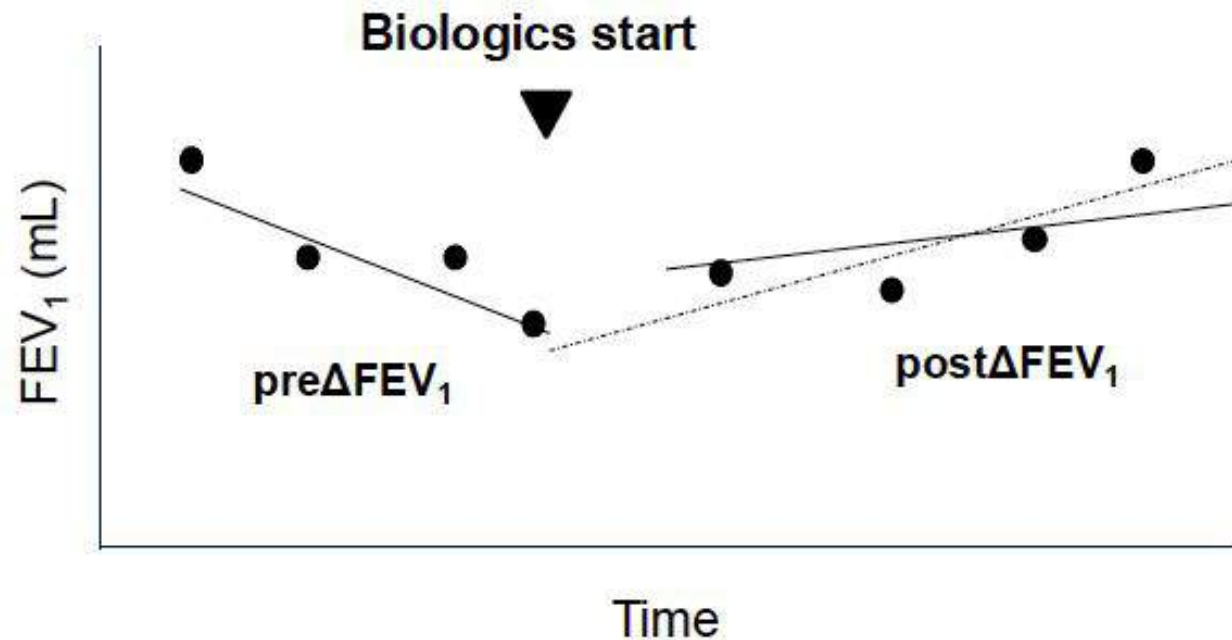
Análisis longitudinal a largo plazo de la función pulmonar antes y después de la terapia biológica en el asma grave



The change in FEV₁ over time before and after the use of biologics. omalizumab (A), mepolizumab (B), benralizumab (C)



Análisis longitudinal a largo plazo de la función pulmonar antes y después de la terapia biológica en el asma grave



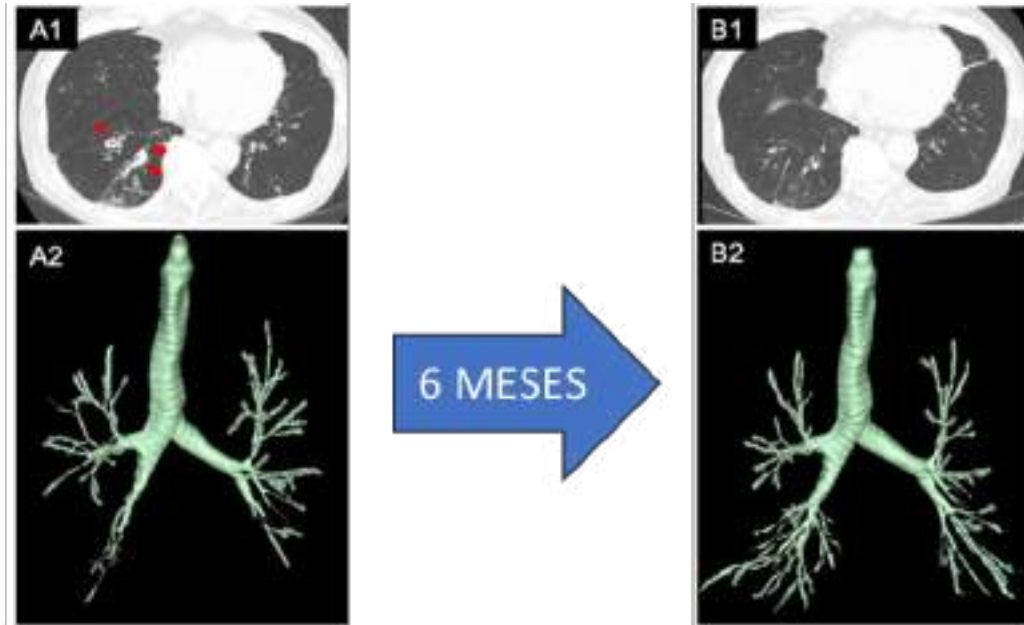
Análisis longitudinal a largo plazo de la función pulmonar antes y después de la terapia biológica en el asma grave

- Conclusiones

los agentes biológicos pueden ayudar a prevenir el descenso progresivo de la función pulmonar en el asma grave, especialmente entre pacientes con una función pulmonar significativamente reducida o biomarcadores de inflamación T2 elevados (FENO y eosinófilos periféricos) antes del tratamiento.



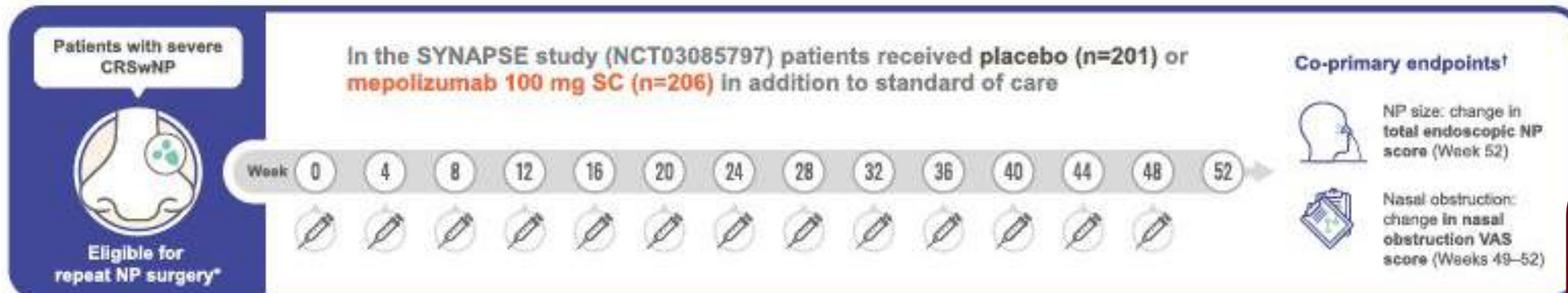
Potencial impacto de anti IL-5 en restauración de VA en asma



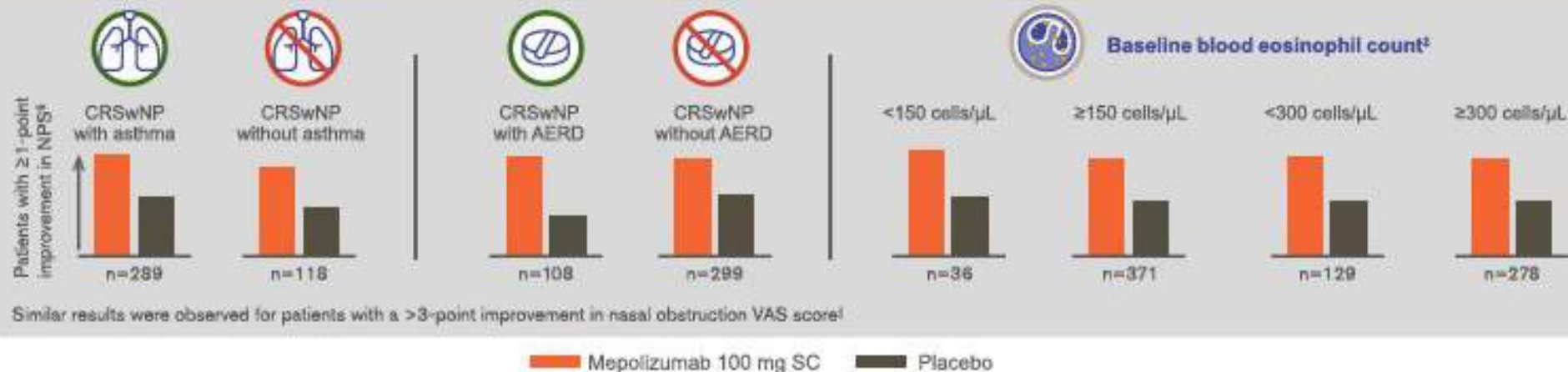
Mepolizumab reduce tapones mucosos y restaura la VA



Nucala (Mepolizumab) efecto dual en pacientes con Asma y RSCcPN



More patients had reduced NP size and nasal obstruction with **mepolizumab** vs placebo across comorbid and baseline blood eosinophil count subgroups



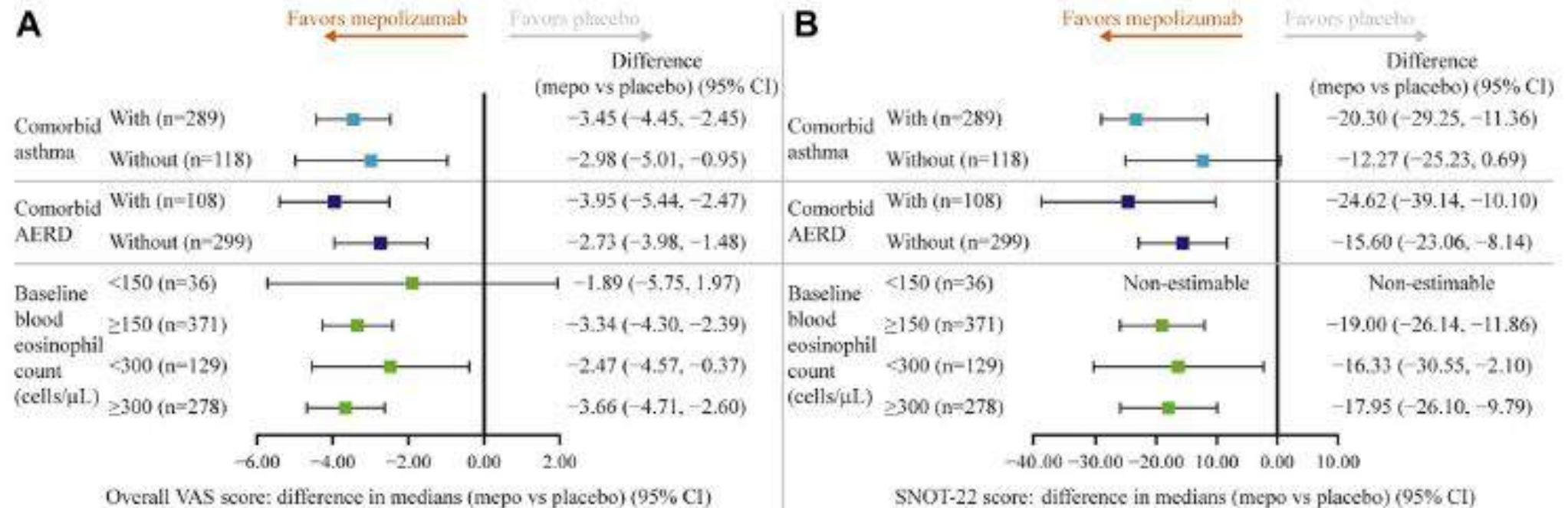
Nucala redujo el tamaño de los pólipos y la obstrucción nasal en CRSwNP independientemente de la presencia de asma comórbida o AERD¹

*Despite intranasal corticosteroid treatment; †secondary endpoints: time-to-first actual NP surgery up to Week 52, proportion of patients requiring SCS for NP up to Week 52; ‡analysis performed post hoc; †between baseline and Week 52; ‡between baseline and Weeks 49–52. AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NP, nasal polyps; NPS, total endoscopic nasal polyp score; SC, subcutaneous; SCS, systemic corticosteroids; VAS, visual analog scale.





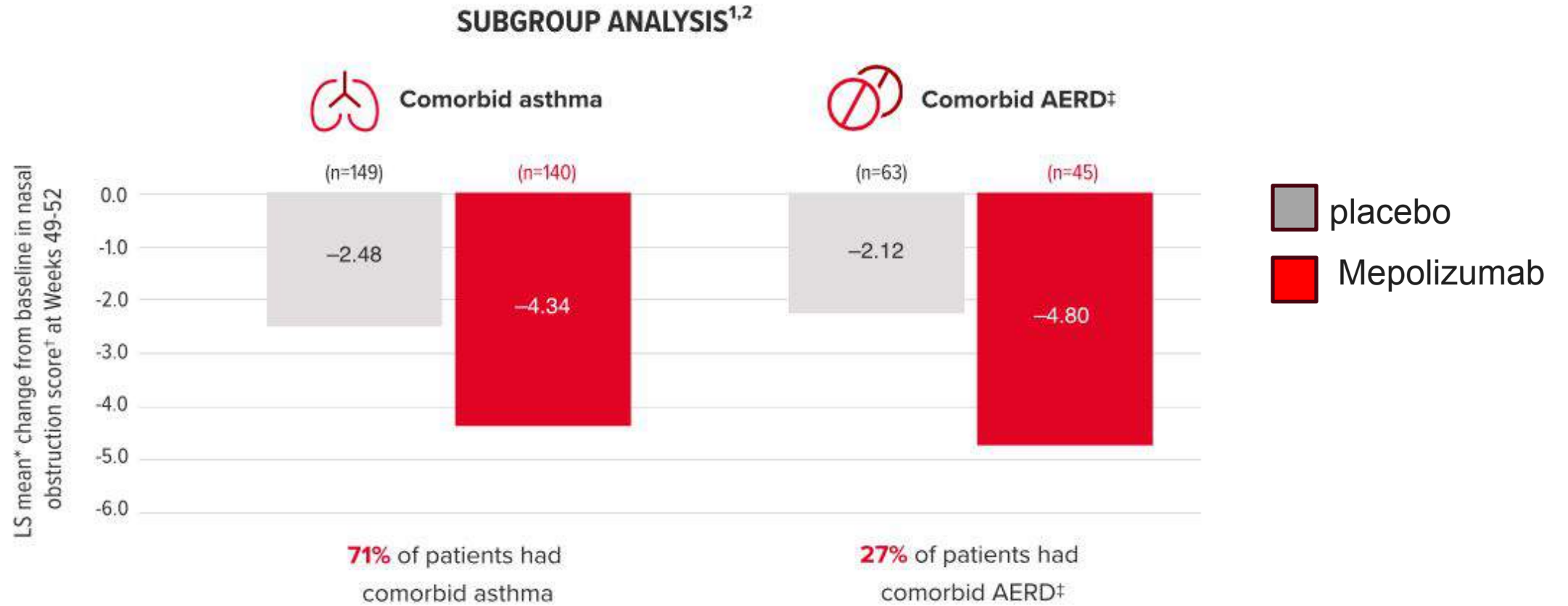
Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count



Clinical implications: Mepolizumab should be considered for the treatment of CRSwNP, particularly in patients with comorbid asthma or AERD.

Estudio SYNAPSE

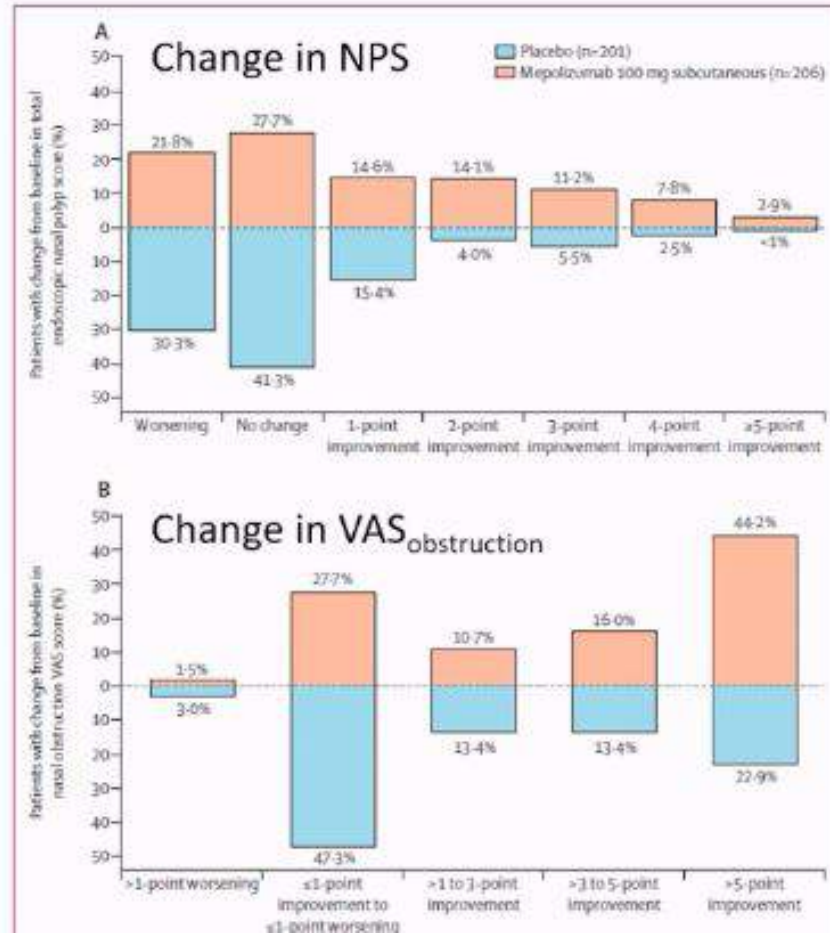
Cambio en Score de obstrucción nasal



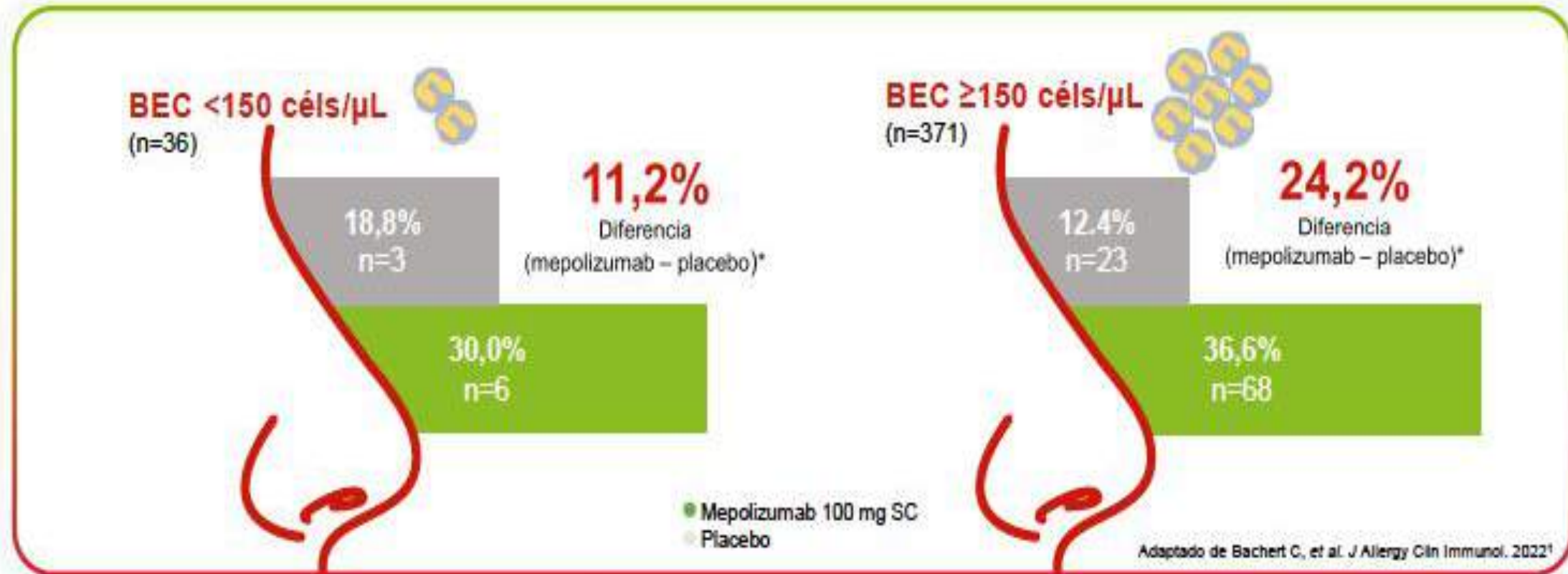
Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Mepolizumab, anti-IL5



Análisis post hoc (SYNAPSE): proporción de pacientes con una mejora ≥ 2 puntos respecto al valor inicial en la puntuación total de pólipos nasales endoscópicos en la semana 52.



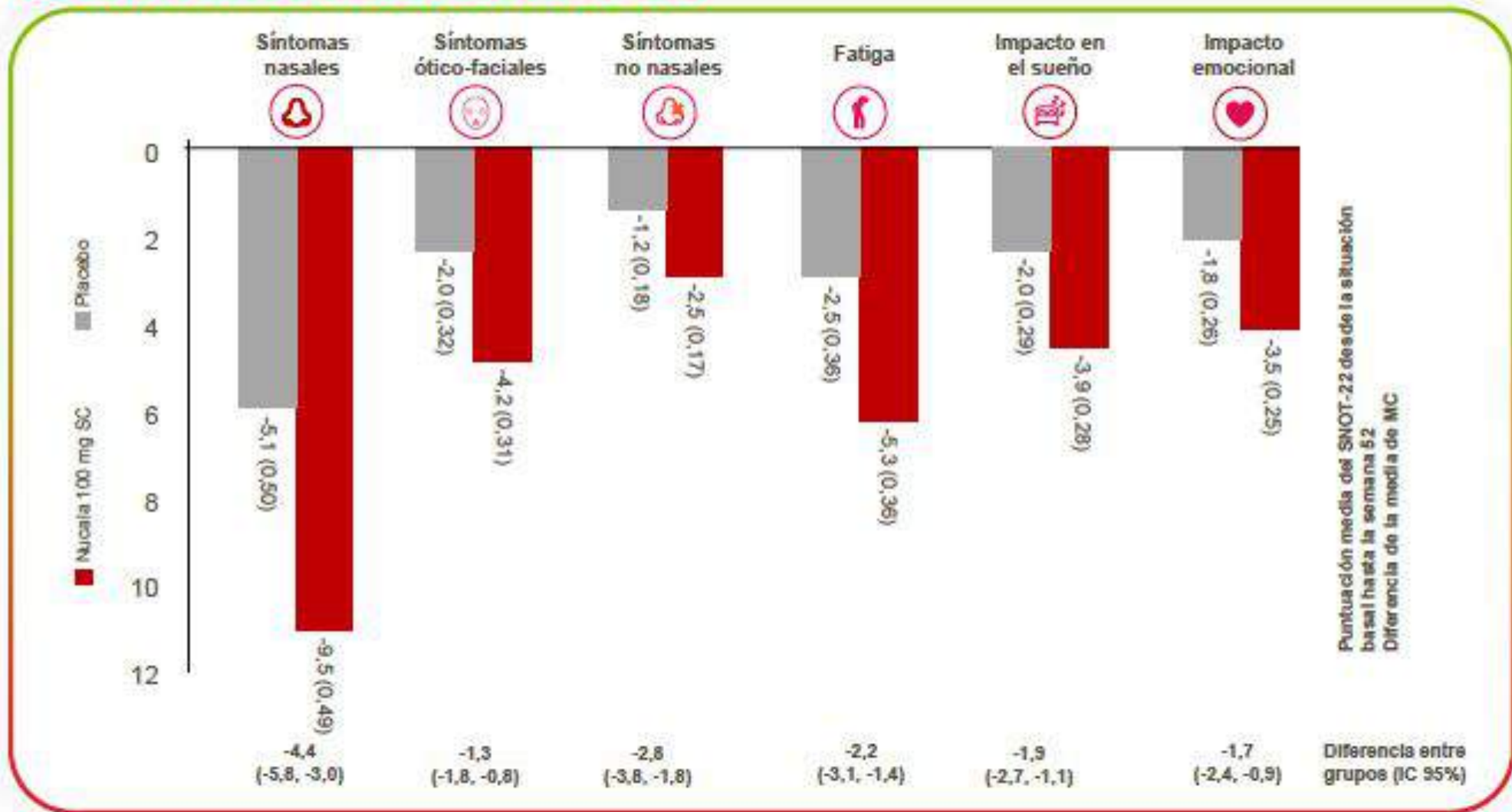
Mepolizumab mostró **mayores mejoras** en las puntuaciones de pólipos nasales en la semana 52 frente a placebo en pacientes con BEC ≥ 150 células/ μL frente a pacientes con BEC < 150 células/ μL .¹



*Diferencias de porcentaje entre mepolizumab y placebo.
BEC: recuento de eosinófilos en sangre; SC: subcutáneo.

1. Bachert C, Sousa AR, Han JK, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. J Allergy Clin Immunol. 2022;172:1.e6.

Nucala proporciona una mejoría significativa en todos los dominios del SNOT-22¹



Adaptado de Fokkens W, et al. J Patient Rep Outcomes. 2023¹

Nucala (Mepolizumab) proporciona una respuesta progresiva y mantenida en pacientes con RSCcPN



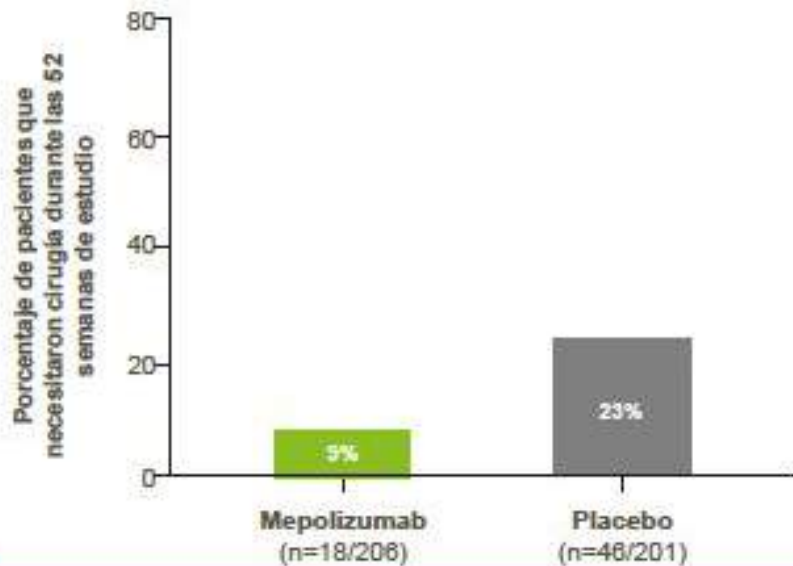
Criterios para la mejoría clínica³

- Puntuación total SNOT-22: **mejora $\geq 8,9$ puntos.**
- Puntuación total de PN endoscópica: **mejora ≥ 1 punto.**
- Puntuación EVA de obstrucción nasal: **mejora ≥ 3 puntos.**
- Puntuación EVA de pérdida del olfato: **mejora ≥ 3 puntos.**
- Puntuación EVA de síntomas generales: **mejora $\geq 2,5$ puntos.**

Nucala (Mepolizumab) demuestra reducción significativa del nº de pacientes que requieren cirugía en 52 semanas

SYNAPSE

91% de pacientes no necesitaron cirugía con mepolizumab vs. 77% tratados con placebo²



Adaptado de Han JK, et al. Lancet Respir Med. 2021²

72%

Reducción del riesgo de cirugía

vs. placebo si la cirugía previa <3 años¹
HR: 0,28; IC 95%: 0,09-0,84

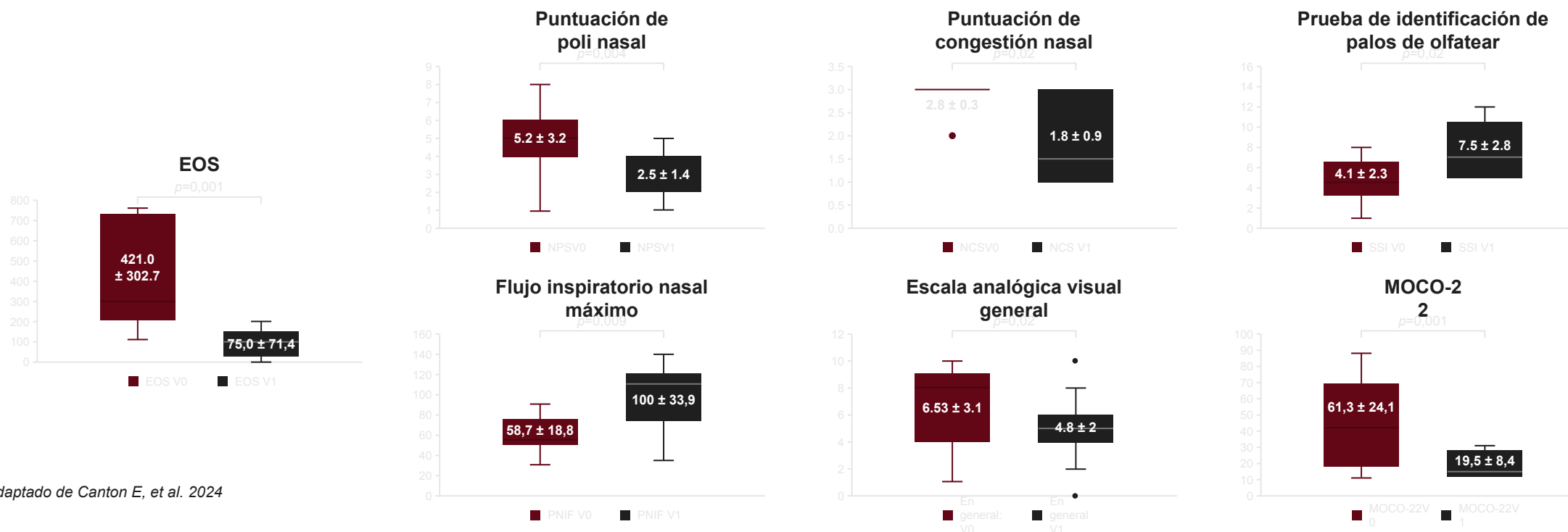
GSK

HR: hazard ratio; IC: Intervalo de confianza.

1. Fokkens WJ, Müllol J, Kennedy D, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): in-depth sinus surgery analysis. Allergy. 2023;78(3):812-821. 2. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(10):1141-1153.

RWE apoya aún más el uso de Nucala en CRSwNP con asma comórbida

Resultados de pacientes con CRSwNP con y sin asma comórbida evaluados antes de la terapia y después de 6 meses de Nucala*



Adaptado de Canton E, et al. 2024

Después de seis meses, Nucala mostró eficacia en el tratamiento de CRSwNP tanto en pacientes asmáticos como no asmáticos, mejorando significativamente los resultados en la vida real

*Los pacientes fueron reclutados y tratados entre julio de 2023 y julio de 2024. 45 pacientes con pólipos nasales con o sin asma comórbida fueron tratados con Nucala (100 mg cada 4 semanas) durante 6 meses. CRSwNP, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; EOS, eosinófilo; NPS, puntuación de pólipos nasales; NCS, puntuación de congestión nasal; PNIF: flujo inspiratorio nasal máximo; SNOT-22, prueba de resultado sinonasal-22; SSI, prueba de identificación de palos de olfato; V0: línea de base; V1; 6 meses. Canton E, et al. *J Pers Med.* 2024; 14(11):1112.

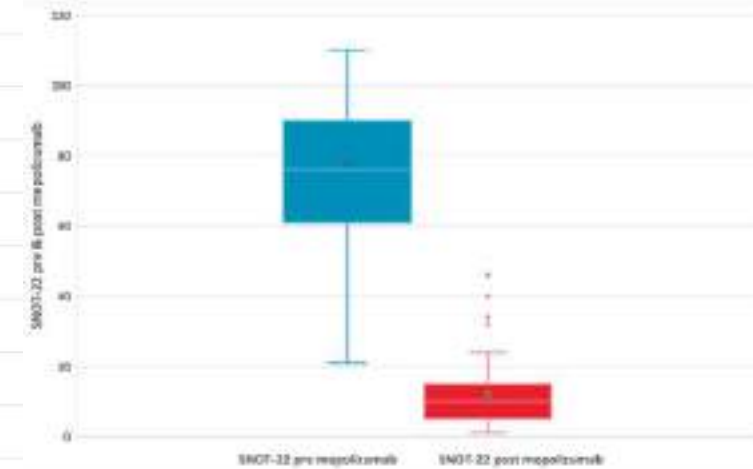
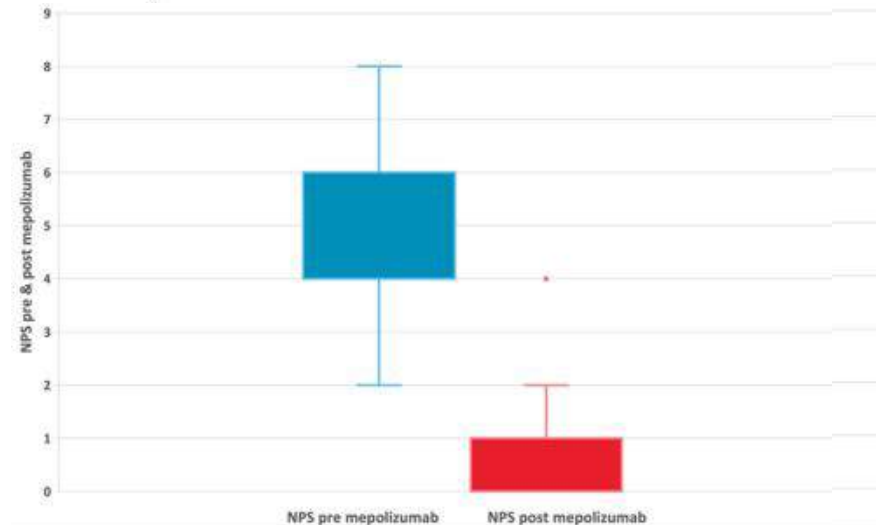
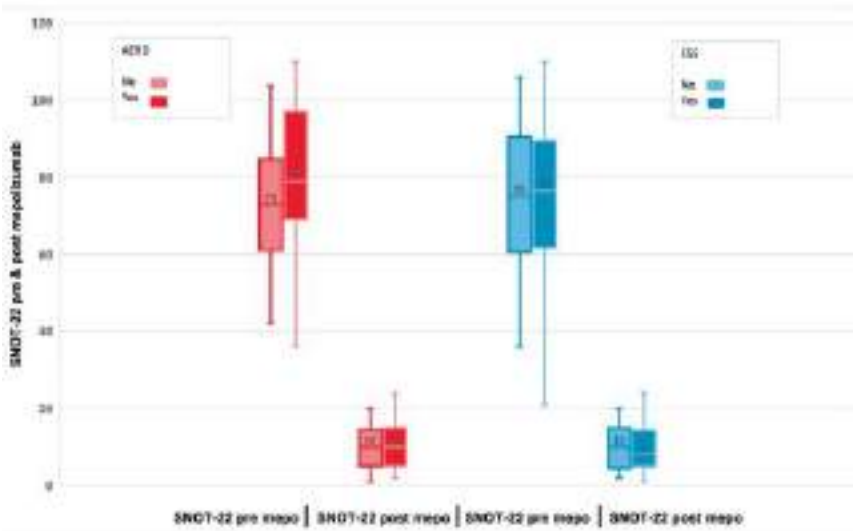


Article

Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps

María Sandra Domínguez-Sosa ^{1,*}, María Soledad Cabrera-Ramírez ¹, Miriam del Carmen Marrero-Ramos ¹, Delia Dávila-Quintana ², Carlos Cabrera-López ³, Teresa Carrillo-Díaz ⁴ and Jesús Javier Benítez del Rosario ¹

Predictor de mejor respuesta: EREA

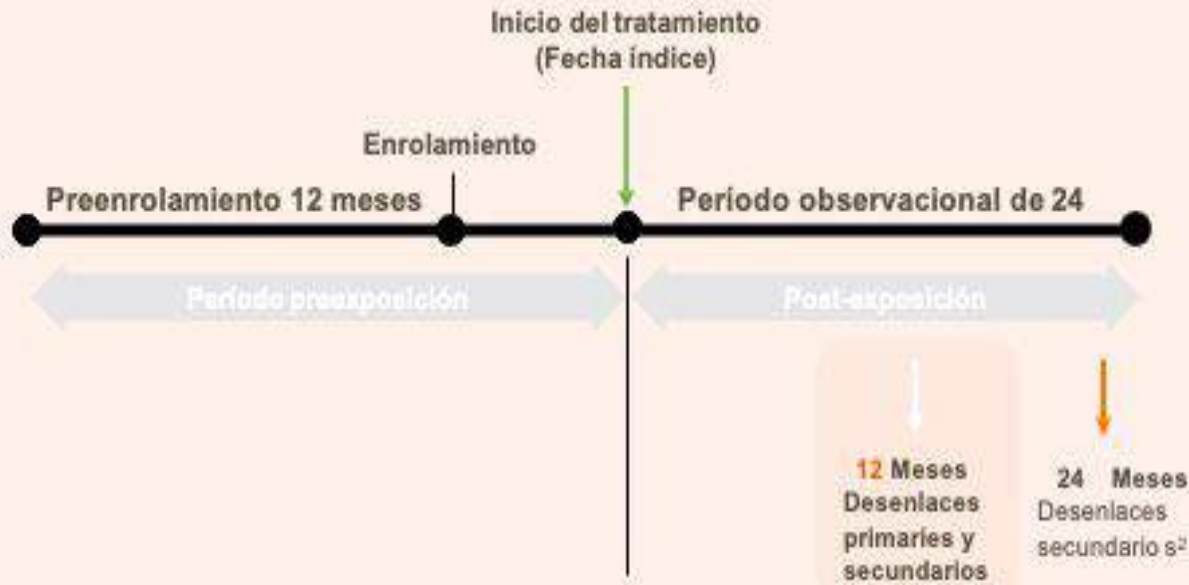


Estudio REALITI-A ¹

Impacto de los pólipos nasales comórbidos en RWE en pacientes con asma grave.

Estudio prospectivo, global, observacional de cohorte¹

Diseño metodológico ¹:



Desenlaces ¹

Primario

- Tasa de exacerbaciones CS(COS y/o urgencias/hospitalizaciones)

Secundarios

- Exacerbaciones que requieren Urg/Hosp
- Cambio en la dosis diaria de COS
- Seguridad



Stratified by (post hoc):

NP status at enrollment

With

Without



Stratified by (post hoc):

NP status at enrollment and baseline** BEC:

With

OR

Without










AND

<300 cells/ μ L

OR

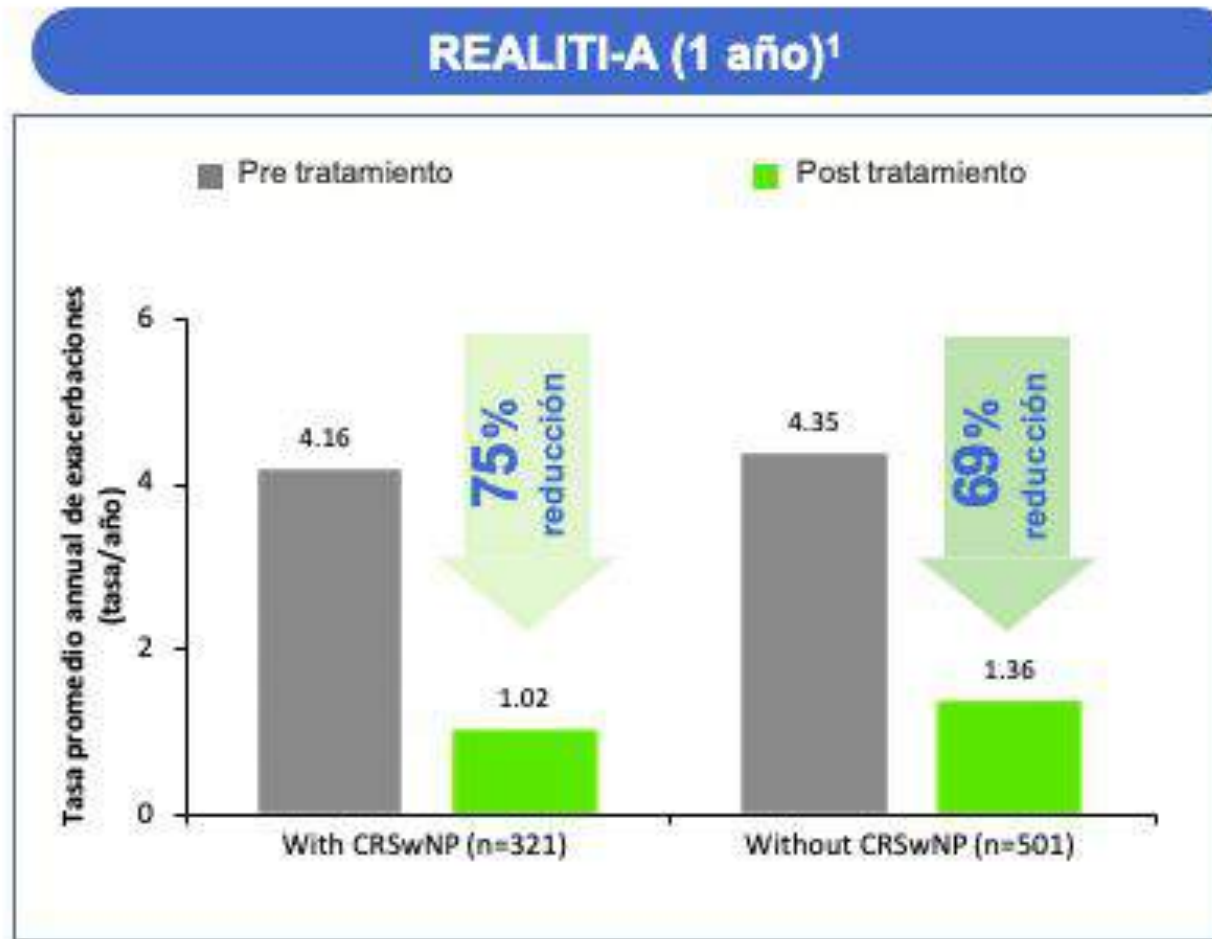
\geq 300 cells/ μ L

Subanálisis de RSCcPN en los pacientes con asma grave de Realiti A

Patient demographics and clinical characteristics at enrolment			
	Treated population (N=822)	NP status at enrollment	
		With NP (n=321)	Without NP (n=501)
 Age, mean (SD), years	54 (13.6)	53.7 (13.0)	54.2 (14.0)
 Female, n (%)	521 (63)	169 (53)	352 (70)
 Asthma duration, mean (SD), years	n=801 19.7 (15.7)	n=316 20.7 (15.2)	n=485 19.0 (16.0)
 Smoking history, n (%)	n=815	n=319	n=496
Never smoked	489 (60)	199 (62)	290 (58)
Former smoker	301 (37)	116 (36)	185 (37)
Current smoker	25 (3)	4 (1)	21 (4)
 Patients with mOCS use*, n (%)	319 (39)	134 (42)	185 (37)
Dose, median (IQR)	n=298 10.0 (5.0, 15.0)	n=129 7.5 (5.0, 10.8)	n=169 10.0 (5.0, 17.5)
 BEC, cells/ μ L†	n=614	n=262	n=352
Geometric mean (SD log)	353 (1.2)	447 (1.2)	297 (1.3)
 Rate of clinically significant exacerbations, rate/year	n=821 4.28	n=321 4.16	n=500 4.35
 ACQ-5 score, LS mean (95% CI)	n=781 2.87 (2.78, 2.96)	n=305 2.73 (2.59, 2.87)	n=476 2.97 (2.85, 3.09)
 Pre-BD FEV ₁ , LS mean (95% CI)	n=397 1965.6 (1896.1, 2035.2)	n=185 2140.3 (2014.6, 2265.9)	n=212 1831.2 (1742.6, 1919.7)

*Prednisone-equivalent dose in the 28 days prior to and including the mepolizumab initiation date; †latest record in the 90 days prior to mepolizumab initiation.

Nucala (Mepolizumab) reduce la tasa de exacerbaciones en pacientes con AGE y RSCcPN comórbido en un entorno real frente al pretratamiento



Conclusiones REALTI-A análisis post hoc a 1 año

- Reducción de exacerbaciones y uso OCS
- Mejoría de síntomas y función pulmonar en paciente con Asma grave con y sin PN
- Mayor beneficio de Nucala (Mepolizumab) en todos los resultados en pacientes con PN comórbida versus sin PN
- Nucala (Mepolizumab) fue efectivo en reducir tasa de exacerbaciones en todas las combinaciones de PN
- Independiente del estado de PN , mayor reducción en la tasa de exacerbaciones se demostró en pacientes con Eos basales ≥ 300 cels/uL
- **Pacientes con Asma grave y PN representan un fenotipo particularmente adecuado para tratamiento con Mepolizumab**

Prospective REALITI-A Study

2-Year Real-World Benefits of Mepolizumab in Severe Asthma

Cristiano Caruso, MD, PhD; G. Walter Canonica, MD; Manish Patel, MBChB, PhD; Andrew Smith, MBChB, PhD; Mark C. Liu, MD; Rafael Alfonso-Cristancho, MD, PhD; Robert G. Price, MSc; Rupert W. Jakes, PhD; Lydia Demetriou, MSc; Antonio Valero, MD; Thomas C. Köhler, MD; Charles Pilette, MD, PhD; Geoffrey Chupp, MD; Guy Brusselle, MD; and Peter Howarth, DM

Después de 2 años de tratamiento, los pacientes con Asma grave:

- Reducción tasa exacerbaciones en 74%
- 57% pacientes discontinuaron uso OCS diarios a los 2 años
- Mejoría en control del asma y función pulmonar

Estos datos destacan el beneficio sostenido y el perfil de seguridad de Mepolizumab en vida real por más de 2 años

The REDES study comprised a population with a broad spectrum of comorbidities

Patient demographics



56.6 (12.6)
Age, mean (SD)



220 (69.2%)
Female



4 (1.3%) Smokers

6 (1.9%) Passive smokers

Asthma-specific characteristics



14.1 (6.0)
ACT, mean (SD)

237 (84.9%)
Not well-controlled
(ACT score <20)



12.1 (10.0)
mOCS dose (n=98),
mean (SD)



193 (89.7%)
Allergic asthma^a



131 (41.5%)
Atopic sensitisation^b



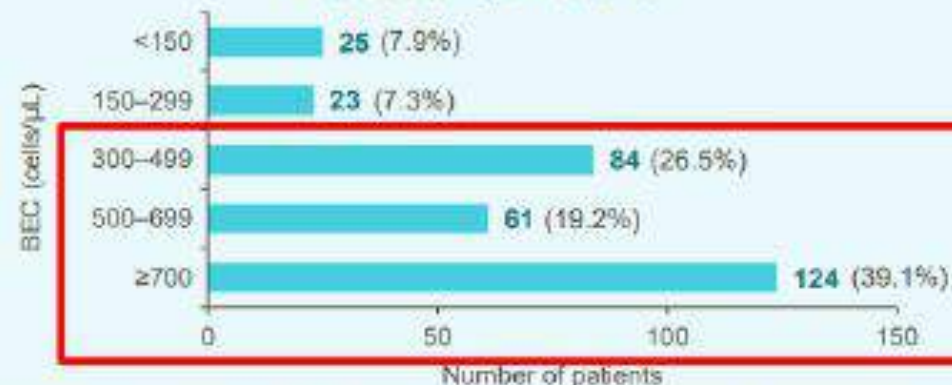
95 (78.5%)
Discontinued omalizumab due to inadequate control (n=121)

318
PACIENTES

Comorbidities



Blood eosinophil counts

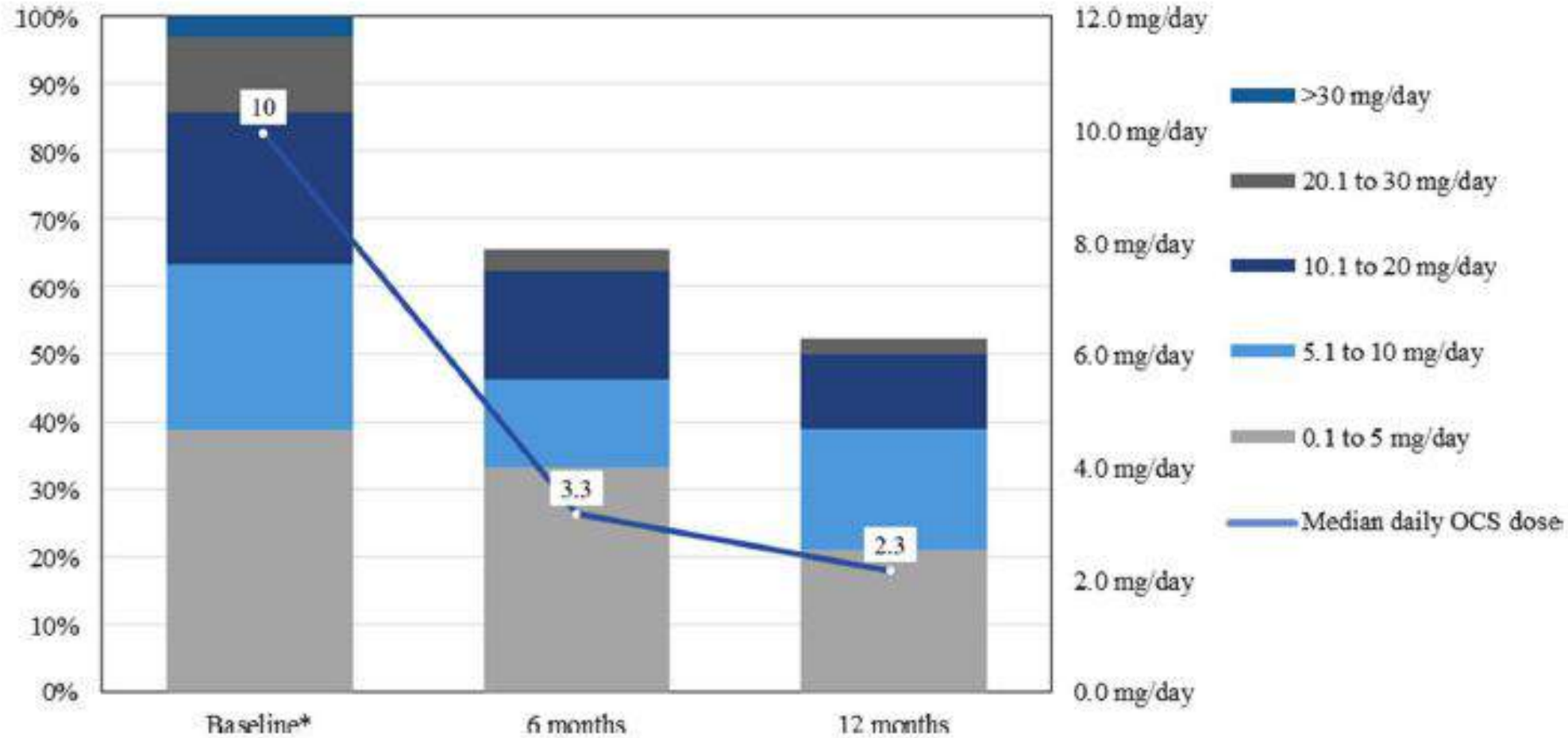


^aAllergic asthma = the diagnosis of allergic asthma was a clinical diagnosis and collected from a patient's medical history; ^bAtopic sensitisation includes recording of IgE positivity or prick test positivity to food or airborne allergen.

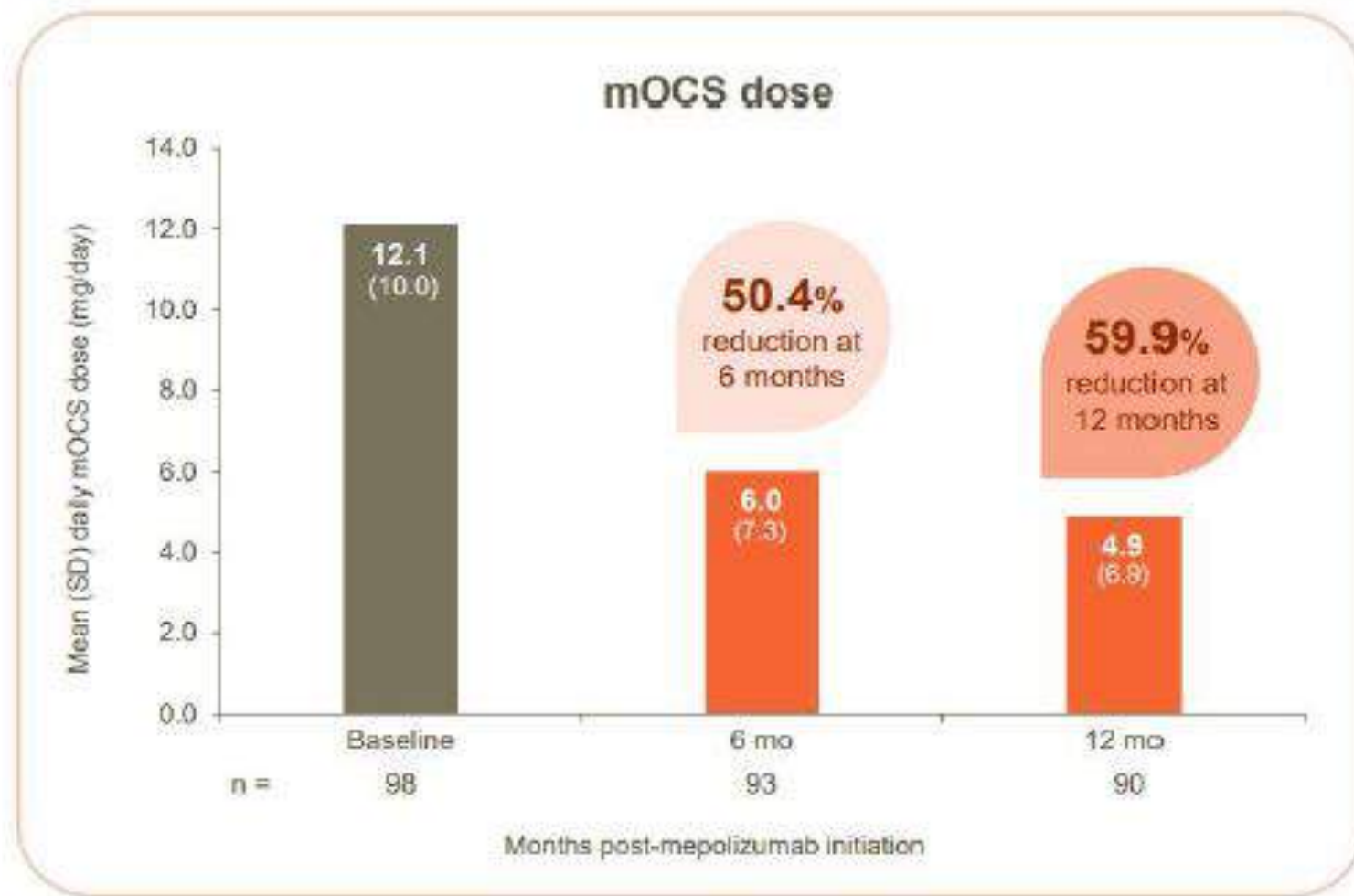
ACT, Asthma Control Test; BEC, blood eosinophil count; CRS, chronic rhinosinusitis; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GERD, gastro-esophageal reflux disease; IgE, immunoglobulin E; mOCS, maintenance oral corticosteroid; NP, nasal polyposis; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; REDES, REal world Effectiveness and Safety of mepolizumab; SD, standard deviation.

REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study

1771



In OCS-dependent patients, mepolizumab use was also associated with reduced mOCS dose and utilization compared with baseline



Patients on high OCS dose (≥ 7.5 mg/day)



Baseline:
56 patients
on high OCS dose

12 months:
26 patients
on high OCS dose

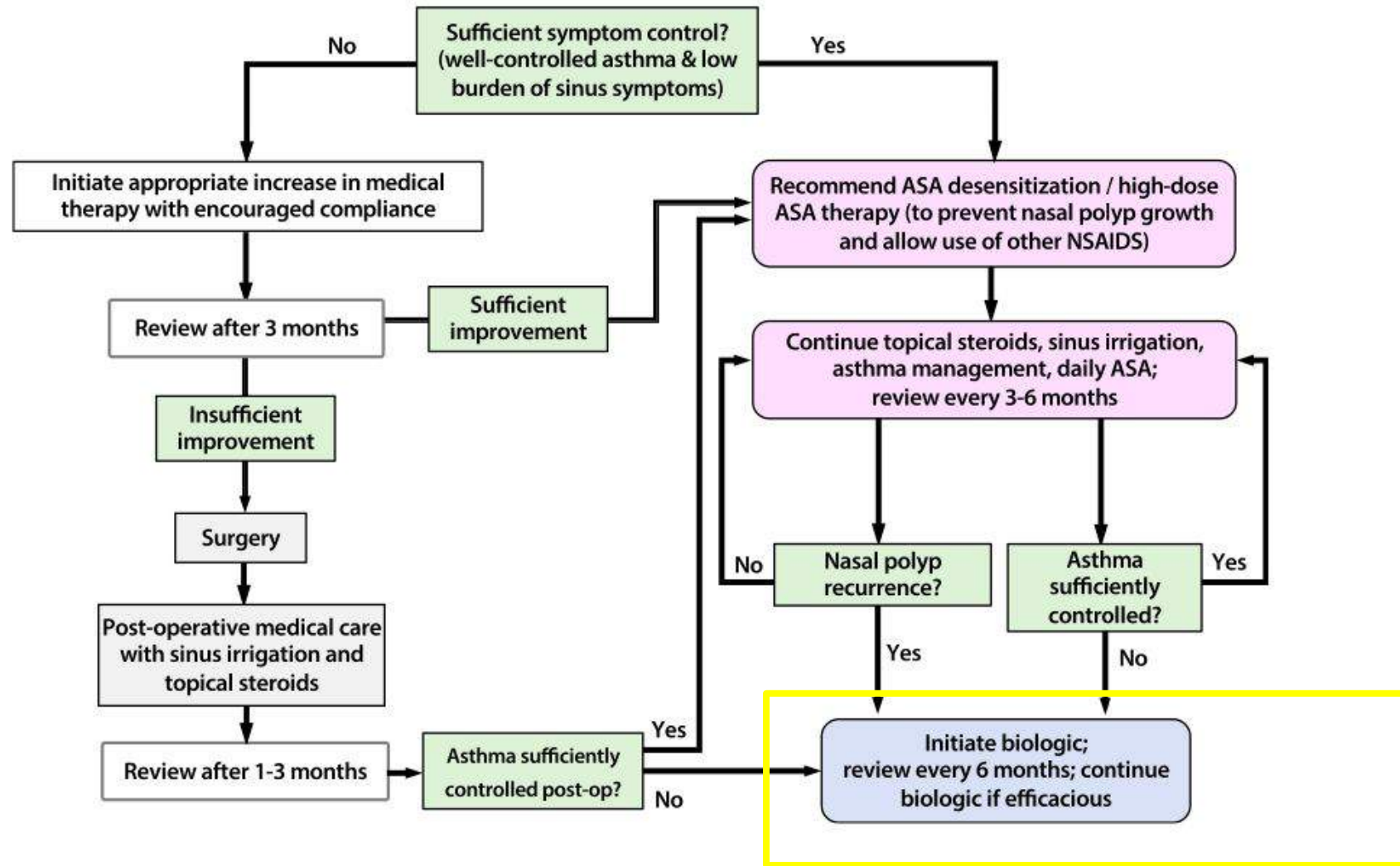


47.8% (n=43/90) of subjects were able to **discontinue mOCS** after 12 months of mepolizumab initiation

mOCS, maintenance oral corticosteroid; OCS, oral corticosteroid; SD, standard deviation.

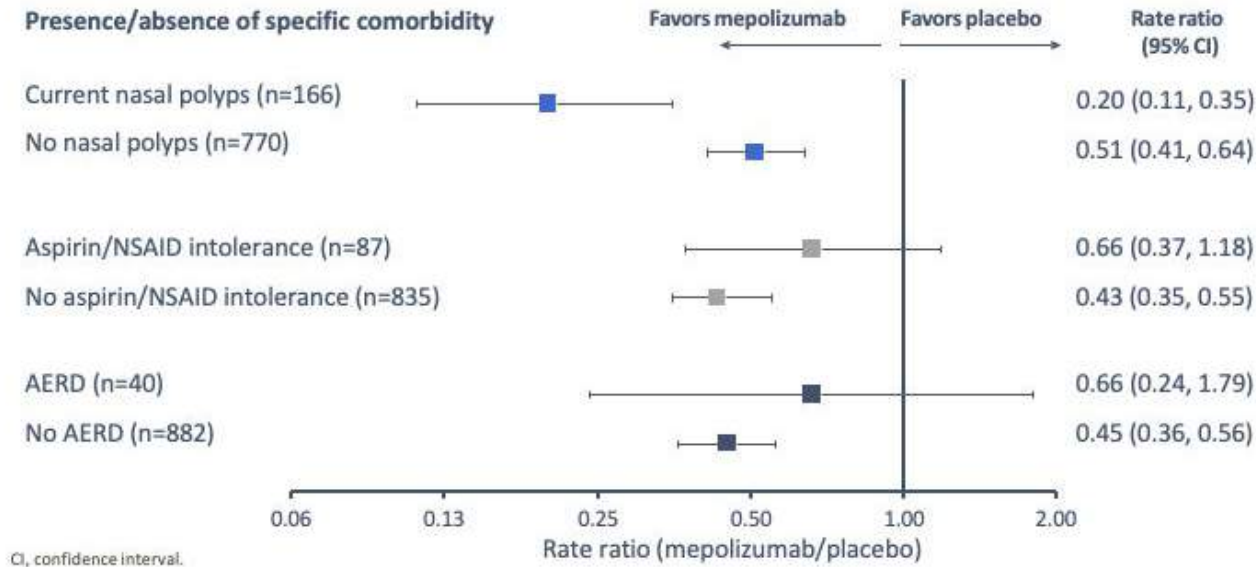
Domingo C., et al. *Drugs*. 2021. Accepted manuscript.
Figure created from the original data

EREA algoritmo propuesto de manejo



Eficacia de Nucala (Mepolizumab) en pacientes con AGE y EREA concomitante: Meta-análisis de 2 estudios fase III

Figure 2. Rate ratio of clinically significant exacerbations requiring hospitalization/ER visit by presence of comorbidity



Nucala (Mepolizumab) es un anti IL-5 aprobado para tratamiento de RSCcPN

PROLIFERACIÓN DE EOSINÓFILOS MEDIANTE LA SEÑALIZACIÓN IL-5³

1 La IL-5 es la principal citocina responsable del desarrollo de eosinófilos. La IL-5 se une al complejo receptor de la IL-5 expresado en la superficie del eosinófilo.²

2 La señalización por la vía de la IL-5 favorece el crecimiento, la diferenciación, el reclutamiento, la activación y la supervivencia de los eosinófilos.²

Proliferación, maduración y supervivencia

Eosinófilo

3 Nucléotido anticuerpo humanizado que actúa sobre la IL-5 uniéndose a ella.¹

4 Inhibe la unión de la IL-5 al subgrupo alfa del complejo receptor de IL-5, inhibiendo de este modo la señal de IL-5 y reduciendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos.¹

IL: Interleucina; RSCcPN: rinosinusitis crónica con polipos nasal.

GSK

1. Ficha técnica Nucala líquido, GSK. 2. Ministerio de Sanidad. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. [Internet]. [Acceso mayo 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=709251> 3. Trivedi SG, Lloyd CM. Eosinophils in the pathogenesis of allergic airways disease. Cell Mol Life Sci. 2007; 64(10):1269-1289.

Beneficios de Nucala (Mepolizumab) en el tratamiento de AGE, RSCcPN Y EREA

- Los pacientes tratados con Mepolizumab demostraron mejoría en: calidad de vida, en síntomas como sueño, fatiga

Reducción del tamaño pólipos y obstrucción nasal mantenidos hasta 24 semanas post discontinuación del Mepolizumab

- Redujo riesgo de cirugías comparado con placebo, principalmente en pacientes con eosinófilos alto
- Reduce uso de OCS y demostró una buena tolerancia y perfil de seguridad a largo plazo
- Datos de seguridad y eficacia demostraron que la inhibición de IL-5 provee beneficio clínico a largo plazo

¿Que es Nucala? (mepolizumab)¹⁻²

- Anticuerpo monoclonal humanizado
- Se une e inhibe la bioactividad de la IL-5¹
- Inhibe la señalización de IL-5 y reduce la producción y supervivencia de eosinófilos¹

Mepolizumab presenta aprobación regulatoria por parte del ISP (código B-2620/21) para el tratamiento:

Asma grave eosinofílica

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal severa

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

Síndrome hipereosinofílico (SHE)

IL: interleucina

1. Folleto de información al profesional aprobado por el ISP, 2. Menzella F, et al. J Asthma Allergy 2015;8:105–114.



NUCALA 100mg está disponible en Chile en lápiz pre llenado (auto-injector)¹

GEPA (S. Churg-Strauss) y SHE: las dos caras de una misma moneda

La inflamación eosinofílica es el factor clave común en ambas enfermedades.^{1,2}

- La IL-5 es la citocina principalmente responsable del crecimiento y la diferenciación, del reclutamiento, la activación y la supervivencia de los **eosinófilos**, los cuales juegan un papel crucial tanto en la salud como en la enfermedad.¹⁻³

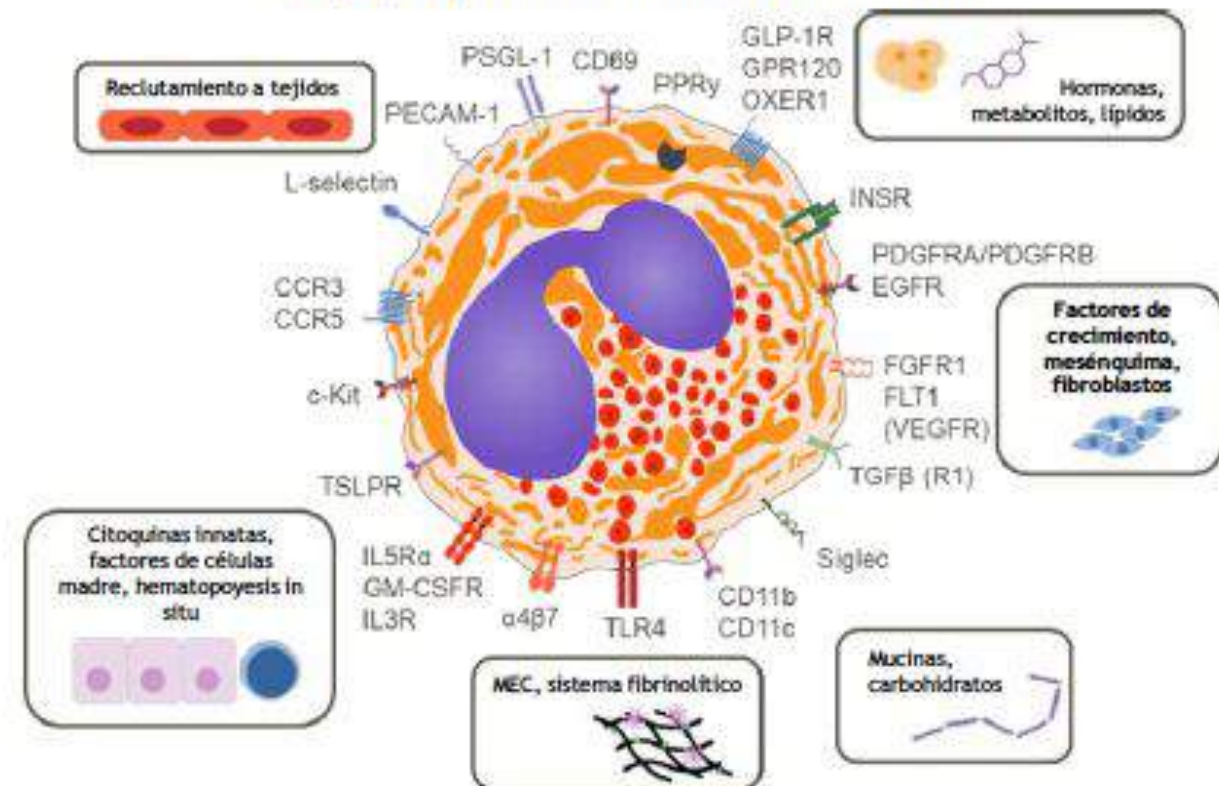
¿Por qué los eosinófilos cuentan?

107
(células/ μ L)

- Según un estudio reciente, la media del recuento de eosinófilos en sangre en la población sana (n=3.641) es de 107 eosinófilos/ μ L⁴

Los eosinófilos activados tienen efectos proinflamatorios en los tejidos en los que se han infiltrado mediante la liberación de mediadores lipídicos y proteínas citotóxicas de los gránulos. Estos efectos proinflamatorios provocan daños en tejidos y órganos.⁵

El papel polifacético del eosinófilo



Adaptado de Abdala-Valencia H, et al. J Leukoc Biol. 2019⁶

CCR: receptor de quimiocinas; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; FGFR1: receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos; FLT1: receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular; GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangiitis; GM-CSFR: factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos; IL: interleucina; INSR: receptor insulínico; MEC: matriz extracelular; PDGFRA/PDGFRB: receptor A/B del factor de crecimiento derivado de plaquetas; PSGL-1: ligando de la selectina P; SHE: síndrome hipereosinofílico; TGFβ: factor de crecimiento transformante beta; TSLPR: linfopoyetina estromal tímica; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

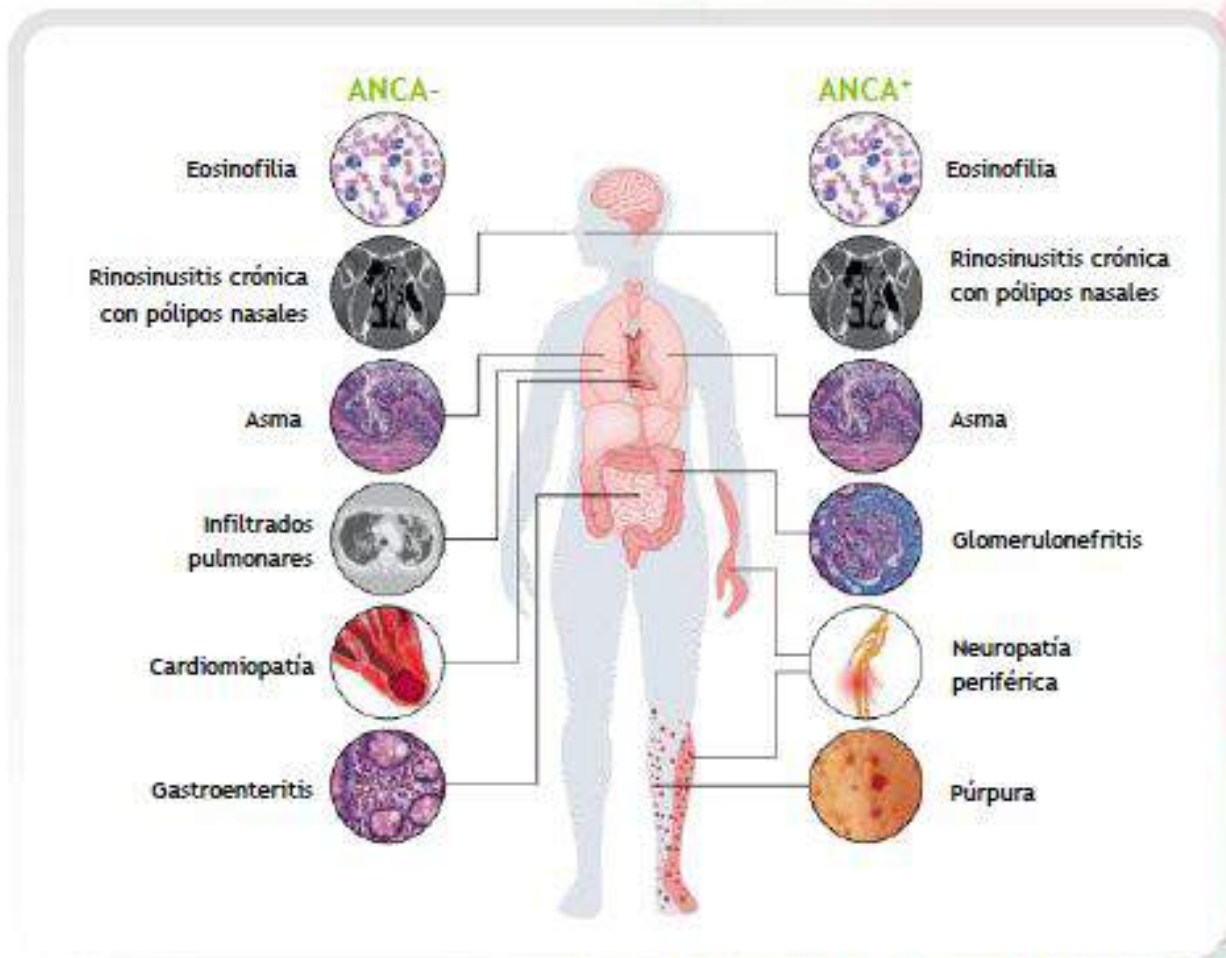
1. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;50(2):240-251. doi:10.1007/s12016-015-8505-7. 2. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Allergol Int. 2019;58(4):430-436. doi:10.1016/j.all.2019.06.004. 3. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, et al. Eosinophilia from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. Biomed Res Int. 2018;2018:9095275. Published 2018 Jan 28. doi:10.1155/2018/9095275. 4. Härtl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. Eur Respir J. 2020;55(5):1901874. 5. Akuthota P, Weller PF. Spectrum of Eosinophilic End-Organ Manifestations. Immunol Allergy Clin North Am. 2015;35(3):403-411. 6. Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. J Leukoc Biol. 2018;104(1):95-108. doi:10.1002/JLB.1MR1117-442RR.

¿Cuál es la clínica más prevalente en la GEPA?

El asma y la afectación otorrinolaringológica se presentan en más del 90% y entre el 60-80% de los pacientes con GEPA, respectivamente.¹

Característica clínica	Comarmond et al. (2013)		
	ANCA+ (n=108)	ANCA- (n=240)	Valor p
Asma	93%	91%	ns
Sinusitis	52%	38%	0,02
Afectación del pulmón (de cualquier tipo)	93%	91%	ns
Hemorragia alveolar	7%	3%	ns
Afectación del cardíaca*	8%*	19%*	0,01*
Afectación gastrointestinal	22%	23%	ns
Afectación cutánea (de cualquier tipo)	45%	36%	ns
Púrpura	29%	20%	ns
Neuropatía periférica (de cualquier tipo)	63%	44%	<0,01
Mononeuritis múltiple	55%	39%	<0,01
Afectación SNC	7%	4%	ns
Afectación renal	27%	16%	0,02
Vasculitis en la biopsia	na	na	na

Adaptado de Emmi G, et al. Nat Rev Rheumatol. 2023¹



Adaptado de Emmi G, et al. Nat Rev Rheumatol. 2023¹

*En Comarmond et al. el % se refiere a cardiomiopatía y no a afectación cardíaca de cualquier tipo.¹

ANCA: anticuerpo anticitoplásmico del neutrófilo; GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangitis; na: no disponible; ns: no significativo; SNC: sistema nervioso central.

1. Emmi G, Bettoli A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangitis. Nat Rev Rheumatol. 2023;19, 378-393.

GEPA a menudo coexiste con una variedad de comorbilidades¹

>65%
de los pacientes con EGPA
tienen asma grave
comórbida ¹



~40-60%
de los pacientes con EGPA
tienen NP 1 comórbida

>90% de los pacientes con EGPA se ven afectados por **el asma²**

Los síntomas y exacerbaciones recurrentes del asma en EGPA a menudo requieren **el uso oral de CS a largo plazo**. El uso de CS oral a largo plazo se asocia con **una mayor carga de enfermedad, morbilidad y reducción de la calidad de vida³⁻⁵**

En pacientes con EGPA, **el 30-80% tiene afectación otorrinolaringológica y el 60-80% tiene sinusitis crónica⁶**

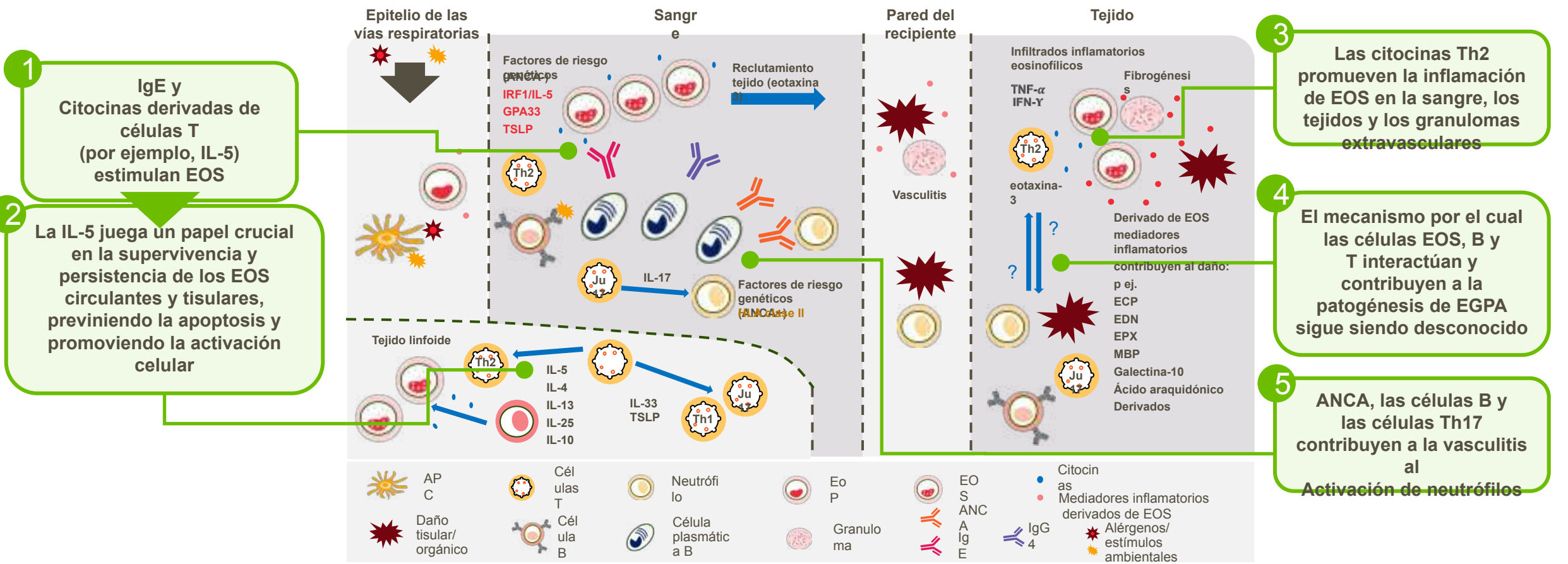
Esto a menudo requiere cirugía y/o uso de corticosteroides nasales, lo que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes⁷

¹CRSwNP, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; CS, corticosteroide; EGPA, Granulomatosis eosinofílica con poliangitis; otorrinolaringología, oído, nariz y garganta; NP: pólipos nasales; CdV, calidad de vida.

¹. Jakes RW, et al. *Clin Rheumatol*. 2021; 40:4829–4836; 2. Emmi G, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2023; 19:378–393; 3. Jayne DRW, et al. *ERJ Open Res*. 2024; 10:00509–2023; 4. Matsuno O. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024; 185:116–123; 5. Alobid I, et al. *EMJ*. 2023; 8:67–79; 6. Brescia G, et al. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41:102661; 7. Izquierdo-Domínguez A, et al. *Sinusitis*. 2016, 1: 24–43.

La GEPA afecta tanto a las vías respiratorias superiores como a las inferiores

Mecanismos de enfermedad subyacentes en EGPA



Adapted de Wechsler ME, et al. 2023

1 IgE y Citocinas derivadas de células T (por ejemplo, IL-5) estimulan EOS

2 La IL-5 juega un papel crucial en la supervivencia y persistencia de los EOS circulantes y tisulares, previniendo la apoptosis y promoviendo la activación celular

3 Las citocinas Th2 promueven la inflamación de EOS en la sangre, los tejidos y los granulomas extravasculares

4 El mecanismo por el cual las células EOS, B y T interactúan y contribuyen a la patogénesis de EGPA sigue siendo desconocido

5 ANCA, las células B y las células Th17 contribuyen a la vasculitis al **Activación de neutrófilos**

ANCA, anticuerpo citoplasmático antineutrófilos; APC: célula presentadora de antígeno; ECP, proteína catiónica eosinófila; EDN, neurotoxina derivada de eosinófilos; EGPA, Granulomatosis eosinófila con poliangitis; EoP, progenitor de EOS; EOS, eosinófilo; EPX, eosinófilo-peroxidasa; GPA33, glicoproteína A33; HLA, antígeno leucocitario humano; IFN-γ, interferón gamma; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; IRF1, factor regulador de interferón 1; MBP, proteína básica de mielina; Th, célula T auxiliar; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; TSLP: linfopoyetina del estroma tímico. Wechsler ME, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151: 1415–1428.

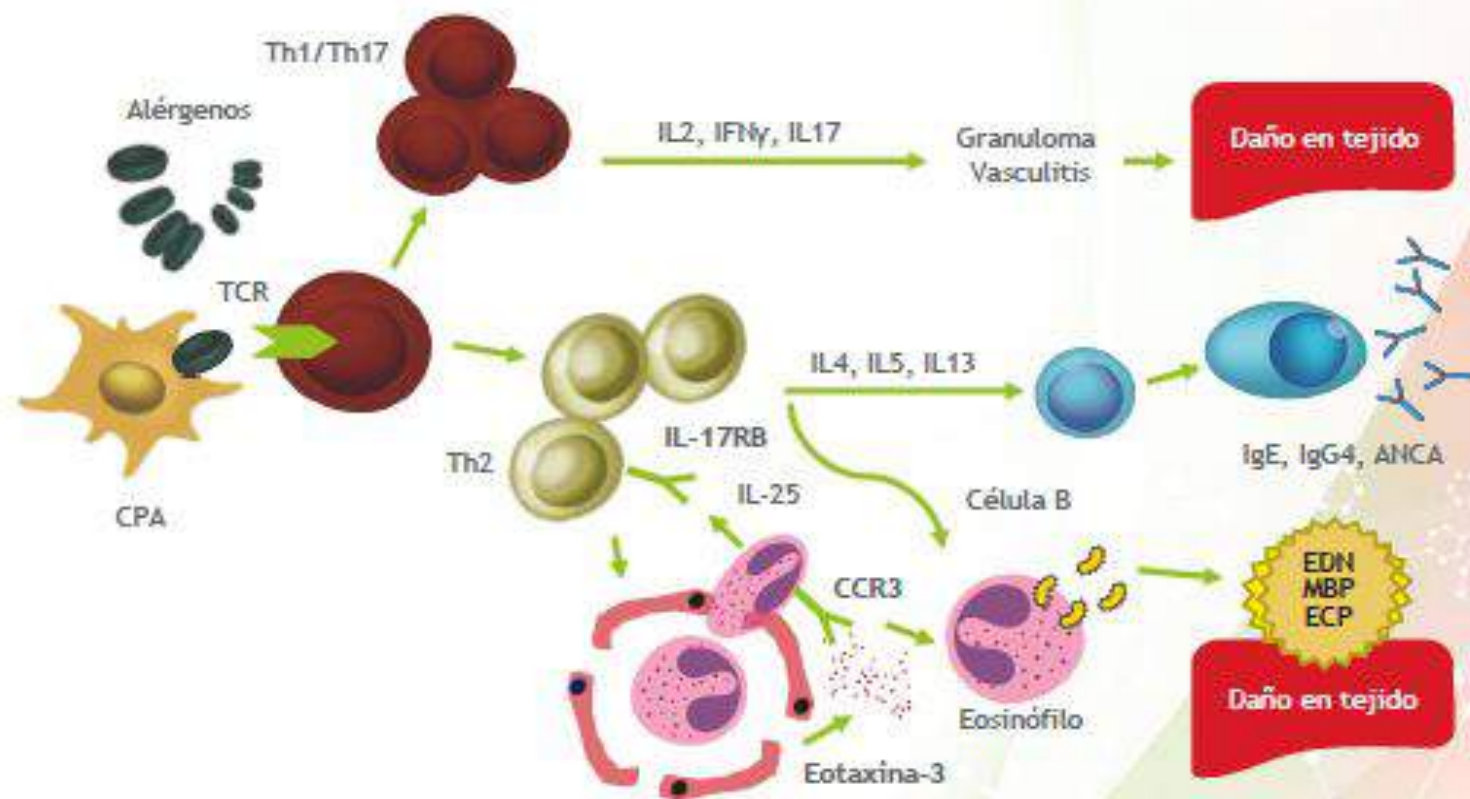


¿Cuál es el origen del daño en la GEPA (S. Churg-Strauss) ?

La GEPA está caracterizada por una inflamación granulomatosa rica en eosinófilos y por una vasculitis necrotizante.¹

Todavía se desconoce la causa de la GEPA

La falta de una predominancia de género clara, el amplio intervalo de edad al inicio de la enfermedad y la variabilidad de presentaciones clínicas sugieren una heterogeneidad etiológica que implica varios modelos causales.²



Adaptado de Vaglio A, et al. Allergy. 2013³

GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo; CPA: célula presentadora del antígeno; IL: interleucina; TCR: receptor de células T; IFN: interferón; EDN: neurotoxina derivada de eosinófilo; MBP: main binding protein; ECP: proteína catiónica de eosinófilo; Ig: inmunoglobulina; CCR: receptor quimiocina (motif C-C); Th2: T helper 2

1. Giordani A, Mariad F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. Front Immun. 2014;3:5:549. 2. Gbelin A, Maddini C, Mahr A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32(3):264-73. 3. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. Allergy. 2013 Mar;68(3):261-73

GSK

NUCALA
mepolizumab

El dualismo fisiopatológico de la GEPA

La vía Th2 protagoniza la patogenia de la enfermedad, aunque aproximadamente el 30% de los pacientes presentan ANCA.¹

La inflamación eosinofílica, derivada de la sobreexpresión de IL-5, causa daño tisular a través de la liberación de proteínas citotóxicas y mediadores inflamatorios, así como la activación coagulante.¹

Asthma
Pulmonary infiltrates



Myocarditis
Pericardial effusion



Gastrointestinal
involvement



Mononeuritis
multiplex

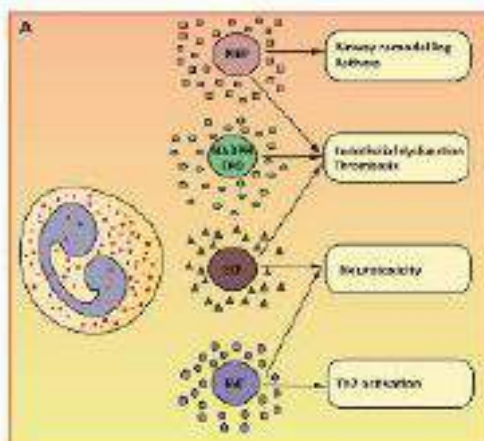


Rapidly progressive
pauci-prenese
glomerulonephritis

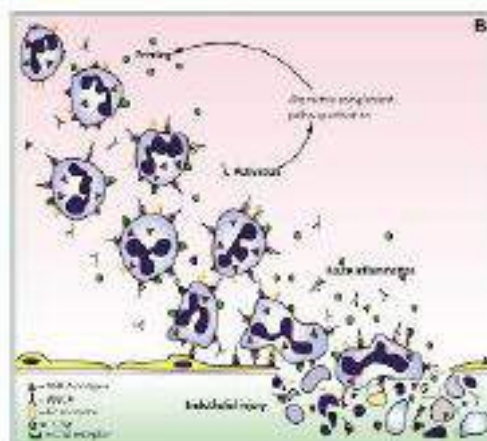


ANCA-negative EGPA

ANCA-positive EGPA



La actividad eosinofílica está directamente correlacionada con la actividad y el riesgo de recaída de la enfermedad.¹



El incremento, la reaparición o la presencia a largo plazo de ANCA está directamente relacionada con un mayor riesgo de recaída de la vasculitis.¹

La activación neutrofílica derivada de los ANCA provoca daños en las paredes de los vasos sanguíneos y genera la formación de granulomas.²

Adaptado de Fagni F, et al. Front Med. 2021¹

Reconocer los signos de EGPA para una investigación y diagnóstico rápidos

Evolución clínica de la EGPA

Fase prodrómica

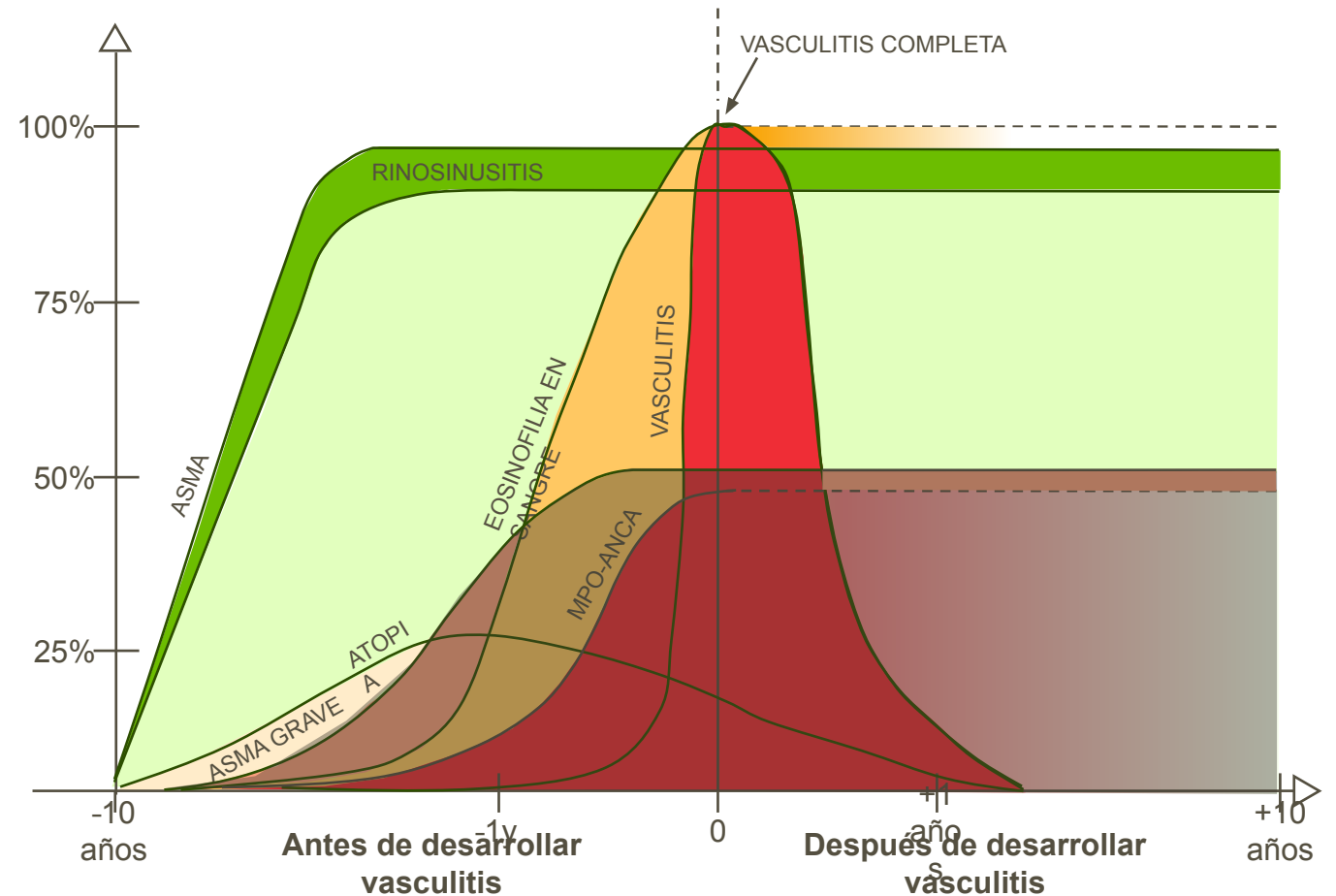
Caracterizado por rinosinusitis y asma

Fase eosinofílica

Dominado por eosinofilia, infiltración tisular por eosinófilos y daño orgánico inducido por eosinófilos

Fase vasculítica

Los signos incluyen púrpura, mononeuritis, afectación renal (es decir, glomerulonefritis) y afectación cardíaca (p. ej., miocarditis)



Adaptado de Berti A, et al. 2020

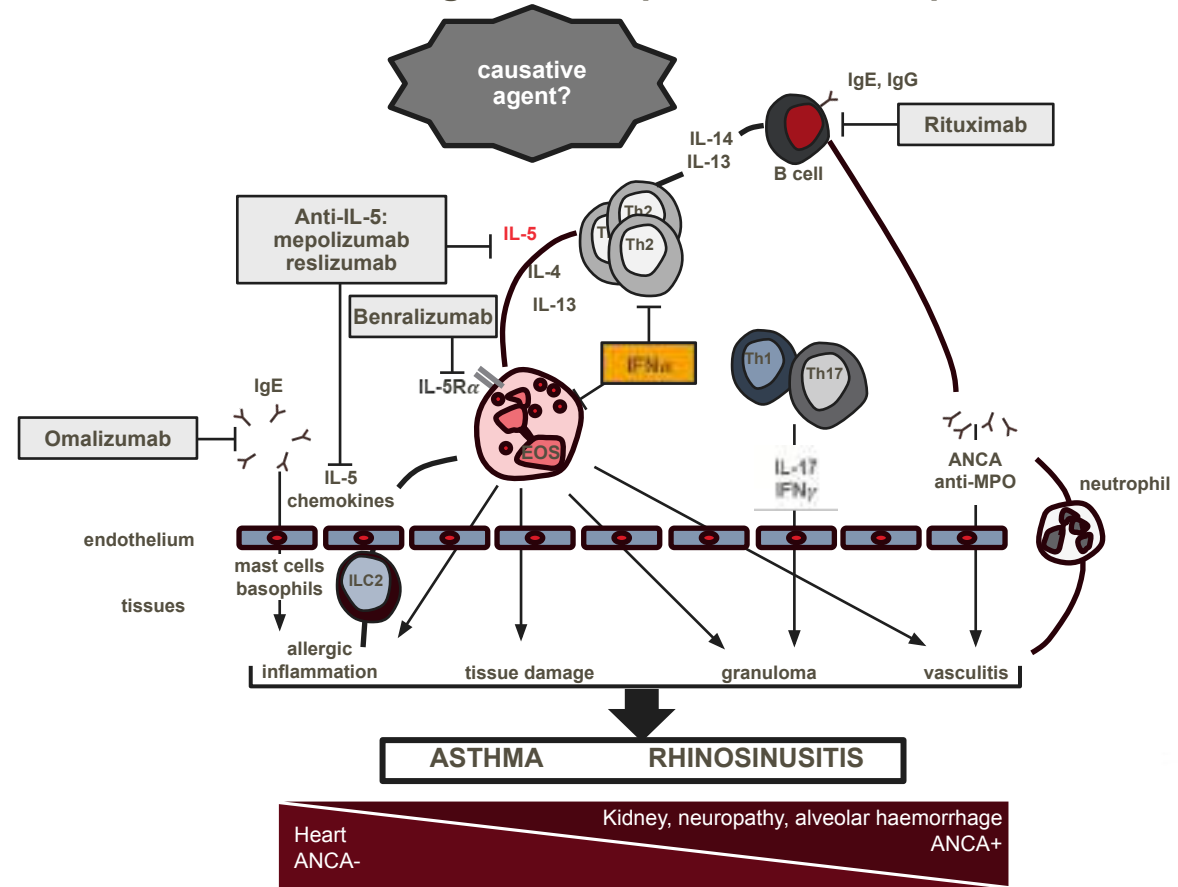
Los biológicos como Nucala (Mepolizumab) han desempeñado un papel importante en el avance de las opciones de tratamiento en

GLA



Despite being the mainstay of EGPA treatment, high cumulative exposure of glucocorticoids (OCS) are associated with various complications, such as infections and increased morbidity risk^{1,2}

Figure 1. The treatment landscape for EGPA has evolved with the introduction of targeted therapies such as mepolizumab³



Adapted from Raffray L, et al. 2018

1. Trivioli G. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii84–ii94; 2. Wechsler ME. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(6):1415–1428; 3. Raffray L. *Drugs*. 2018;78(8):809–821.

Recomendaciones guía EULAR en GEPA

GEPA

¿Cuáles son las recomendaciones de la guía EULAR sobre el manejo de la GEPA?

Recomendaciones EULAR 2022 para la inducción a la remisión en pacientes con GEPA.¹

GEPA de nueva aparición o recidivante CON manifestaciones clínicas que pongan en peligro algún órgano o la vida del paciente

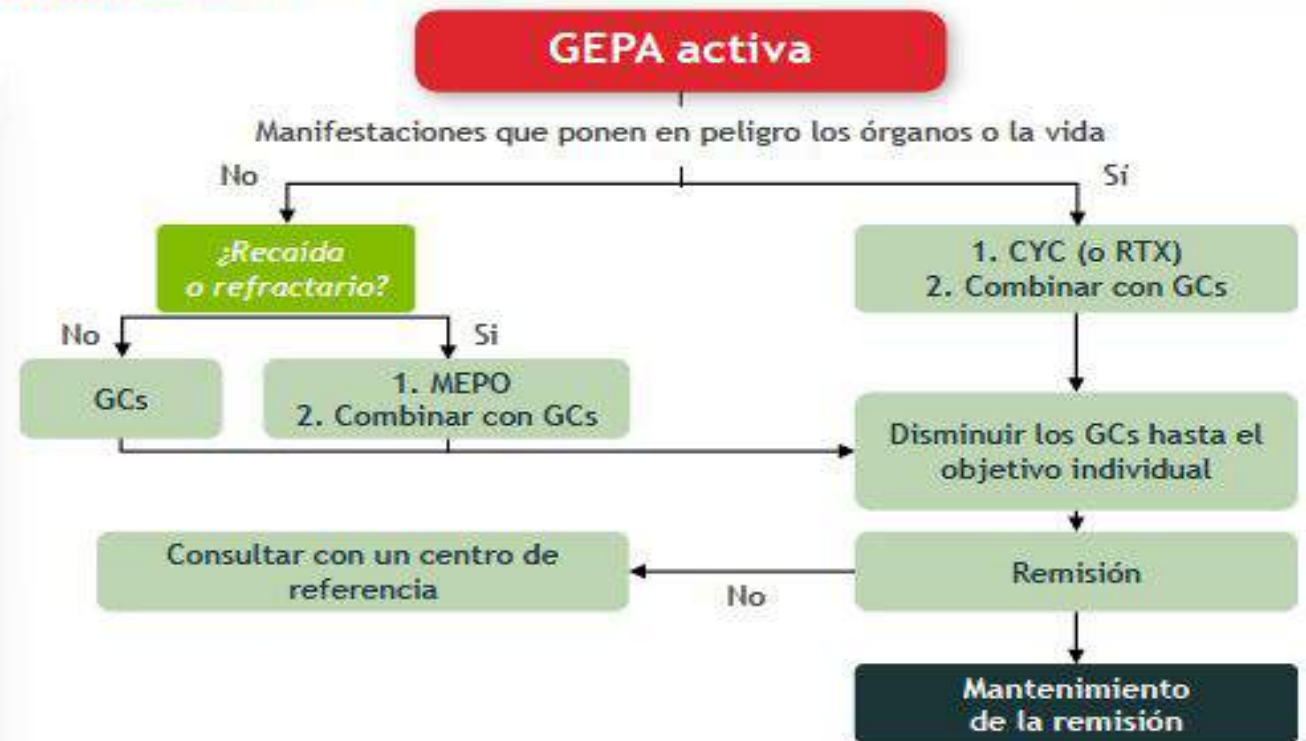
- Se recomiendan altas dosis de GC y CYC
- También se pueden considerar dosis altas de GCs y RTX

SIN manifestaciones clínicas que pongan en peligro algún órgano o la vida del paciente

- Tratamiento con GCs

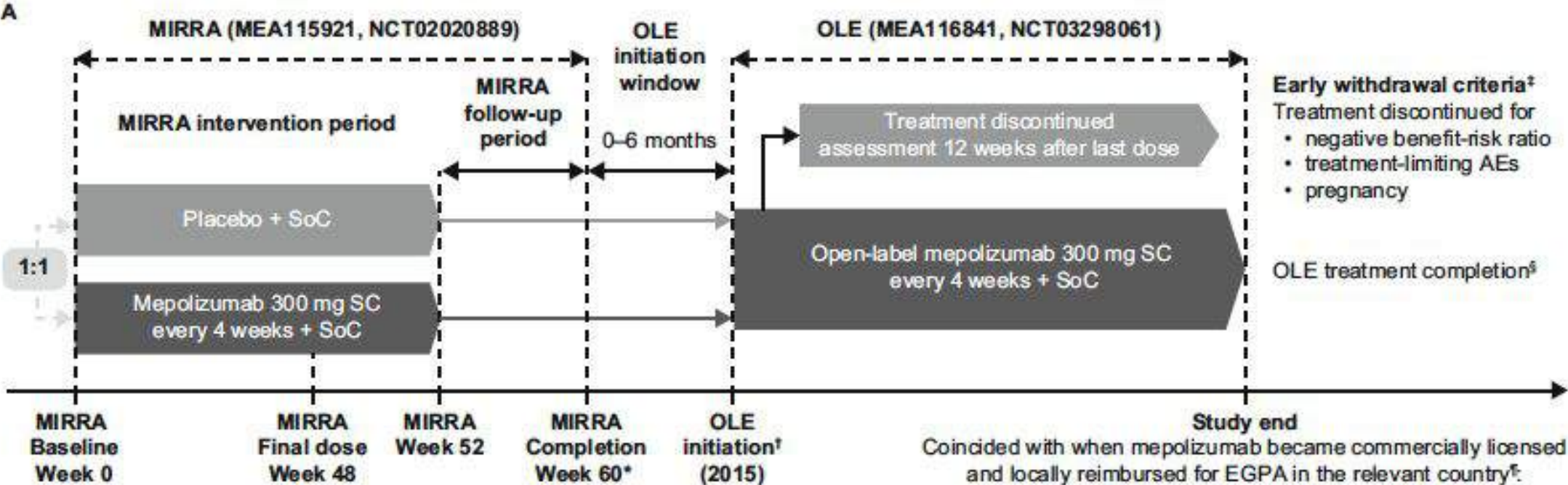
GEPA recidivante o refractaria SIN manifestaciones clínicas que pongan en peligro algún órgano o la vida del paciente

- Tratamiento con MEPO



Adaptado de Hellmich B, et al. Ann Rheum Dis. 2023¹

Estudios MIRRA y OLE



	Regulatory approval	Reimbursement
Japan	25 May 2018	21 May 2018
Canada	17 July 2018	30 May 2018
USA	12 December 2017	10 July 2018
Germany	12 November 2021	15 November 2021
Belgium	12 November 2021	23 June 2022
UK	14 January 2022	15 July 2022
France	12 November 2021	23 November 2022



Nucala: el único biológico aprobado que permite alcanzar una remisión sostenida en más de la mitad de los pacientes con GEPA¹

En MIRRA (n=136) se cumplieron los objetivos co-primarios: con Nucala, un 28% y un 36% de los pacientes alcanzaron la remisión durante al menos 24 semanas y en las semanas 36 y 48, vs. 3% placebo, respectivamente.¹

Remisión MIRRA

COs $\leq 4,0$ mg/día
+ BVAS=0



53%

DE LOS
PACIENTES

EN TRATAMIENTO CON NUCALA+SoC* ALCANZAN REMISIÓN
frente al 19% con placebo+SoC^{1*}

Análisis post hoc.
Nucala: n=36/68; placebo: n=13/68 en las semanas 48-52 del estudio (p<0,001).^{1**†}

Remisión EULAR

COs $\leq 7,5$ mg/día
+ BVAS=0

79%

DE LOS
PACIENTES

EN TRATAMIENTO CON NUCALA+SoC* ALCANZAN REMISIÓN
frente al 46% con placebo+SoC^{1*}

Análisis post hoc
Nucala: n=54/68; placebo: n=31/68 en las semanas 48-52 del estudio (p<0,001).^{1**†}

*SoC: tratamiento estándar (COs, con o sin terapia inmunosupresora).¹ **La remisión se definió en función de dos criterios distintos: en primer lugar, una dosis de COs $\leq 4,0$ mg/día+BVAS=0 (remisión 1) y, en segundo lugar, una definición alternativa basada en las recomendaciones EULAR para la vasculitis sistémica de una dosis de COs $\leq 7,5$ mg/día+BVAS=0 (remisión 2).¹ †Tasas de remisión en la población ITT. Ensayo de fase III, multicéntrico, doble ciego y de grupos paralelos. Participantes aleatorizados que recibirán 300 mg de Nucala (n=68) o placebo (n=68) cada cuatro semanas.¹

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score (Puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham); COs: corticoides orales; EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; ITT: Intention to treat.

1. Steinfeld J, Bradford EB, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis [published correction appears in J Allergy Clin Immunol. 2021 Jun;147(6):2394]. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(6):2170-2177.

Nucala reduce el uso de COs de manera sostenida en pacientes con GEPA^{1,2}

En MIRRA (n=136), se cumplieron los objetivos secundarios:

≤7,5 mg/día

59%

DE LOS
PACIENTES

REDUJO LA DOSIS DE COs A ≤7,5 MG/DÍA¹

Nucala+SoC* frente a placebo+SoC* (59% [40/68] frente a 34% [23/68], respectivamente) en las semanas 48-52 (p<0,001).^{1**}

≤4,0 mg/día

44%

DE LOS
PACIENTES

REDUJO LA DOSIS DE COs A ≤4,0 MG/DÍA²

Nucala+SoC* frente a placebo+SoC* (44% [30/68] frente a 7% [5/68], respectivamente) en las semanas 48-52 (p<0,001).^{1**}

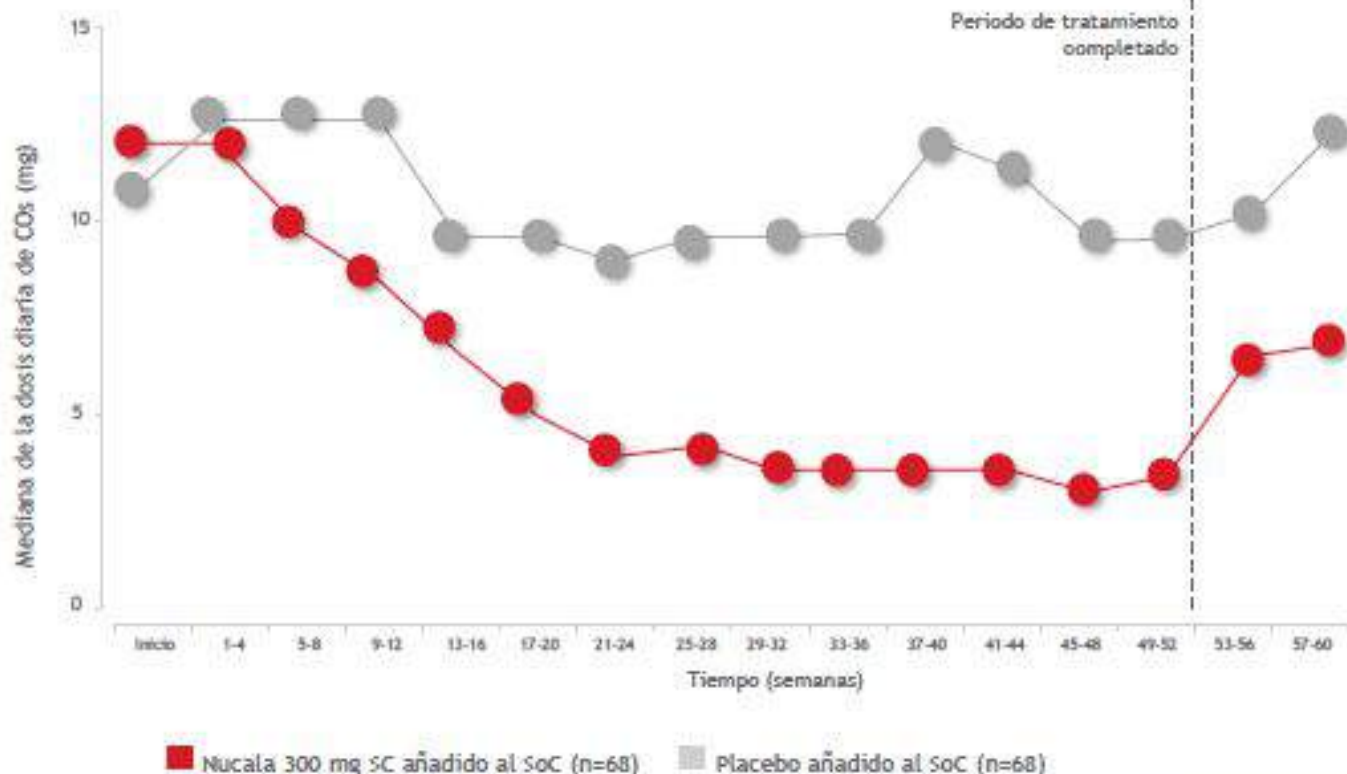
0 mg/día

APROX. EL
18%

DE LOS
PACIENTES

ABANDONÓ EL USO DIARIO DE COs²

Nucala+SoC* frente a placebo+SoC* (18% [12/68] frente a 3% [2/68], respectivamente) en las semanas 48-52 (p<0,001).^{1**}



Adaptado de Wechsler ME, et al. 2017 (Anexo suplementario)¹

*SoC: tratamiento estándar (COs con o sin terapia inmunosupresora)².

COs: corticoides orales; mg: miligramo; SC: subcutáneo; SoC: tratamiento de referencia.

1. Wechsler ME, Akuthota A, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017;376(20):1921-1932. (Anexo suplementario). 2. Wechsler ME, Akuthota A, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017;376:1921-1932.

Los pacientes con manifestaciones vasculíticas pueden confiar en Nucala para alcanzar la remisión¹

Más pacientes tratados con Nucala consiguieron una remisión vs. placebo, independientemente del estado ANCA, BVAS o puntuación VDI, tras 1 año de tratamiento.¹

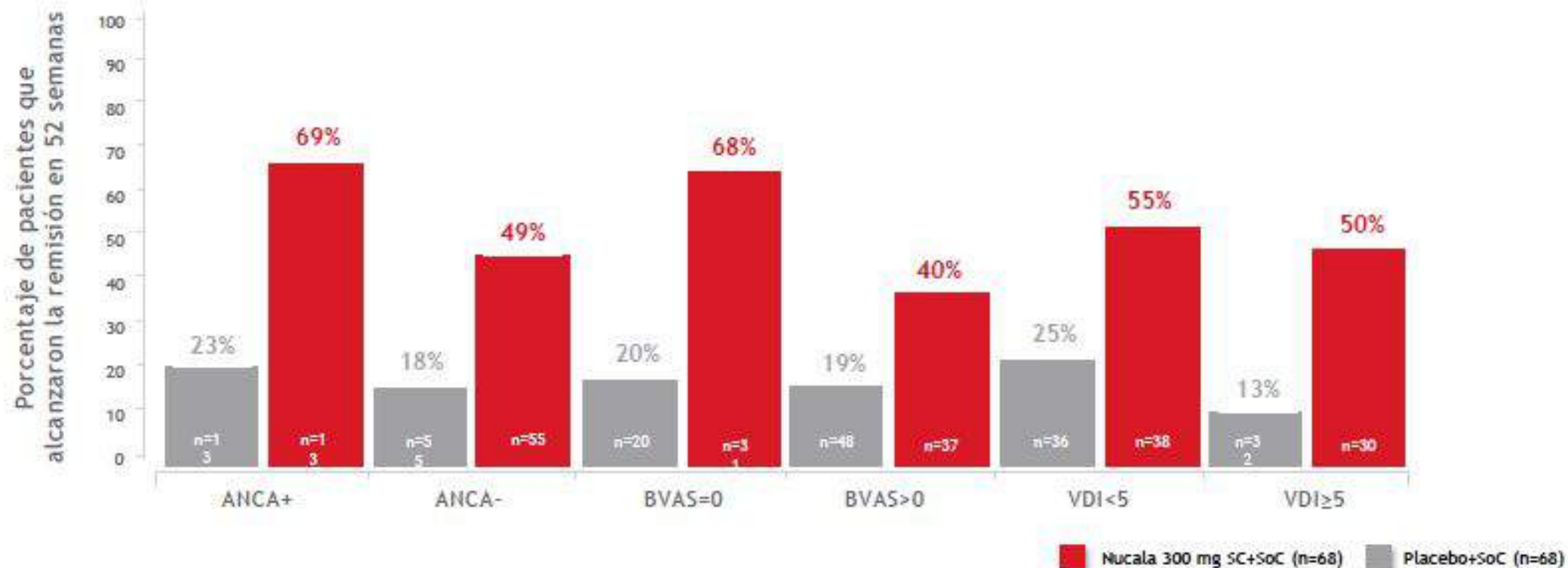


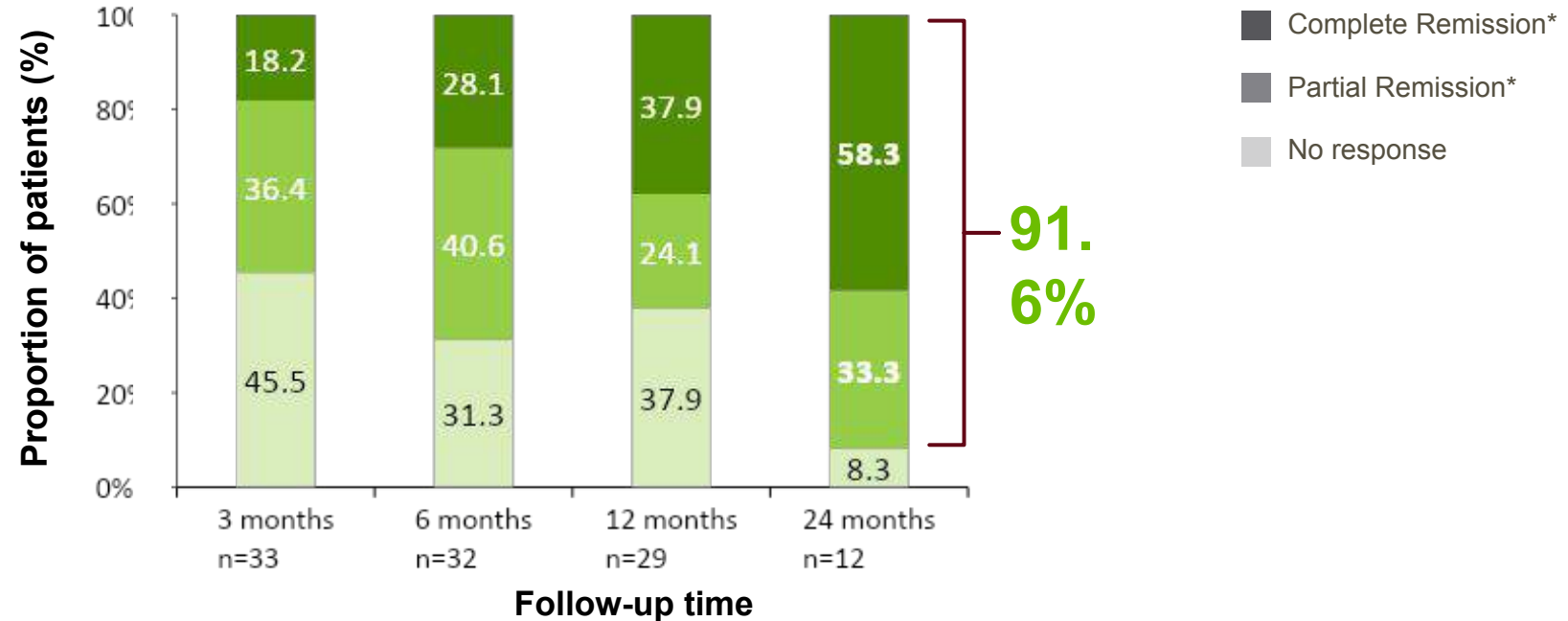
Gráfico creado a partir de los datos de Terrier B, et al. ACR Open Rheumatol. 2023¹

ANCA: anticuerpo anticitoplasmático de neutrófilo; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score (Puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham); GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangititis; VDI: índice de daño por vasculitis.

1. Terrier B, Jayne DRW, Helmich B, et al.; EGPA mepolizumab study team. Clinical Benefit of Mepolizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis for Patients With and Without a Vasculitic Phenotype. ACR Open Rheumatol. 2023 Jul;5(7):354-363.

Estudios en vida real han demostrado que 92% pacientes con GEPA alcanzaron remisión completa o parcial con Nucala (Mepolizumab) 300 mg después de 24 meses

Figure 1. Complete and partial remission* rates with mepolizumab 300 mg Q4W



Mepolizumab fue efectivo con una dosis de 300 mg en una cohorte europea de GEPA.

*.
1. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):295–306; 2. Speaker opinion and experience.

Síndrome Hipereosinofílico (SHE)

El HES es un grupo de trastornos raros caracterizados por un recuento persistentemente elevado de eosinófilos y daño orgánico inducido por eosinófilos¹⁻⁴

El diagnóstico de HES se basa en tres criterios:^{1- 4}



*Cuando no se registra hipereosinofilia sanguínea en un paciente con hipereosinofilia tisular y signos claros de HES, se puede establecer el diagnóstico de HES restringido por tejido.¹
HES, síndrome hipereosinofílico.

1. Valent P, et al. *Alergia* 2023; 78:47– 59; número arábigo. Schuster B, et al. *Alergia* 2020; 75:3003– 3006; 3. Requena G, et al. *J Alergia Clín Immunol Pract* 2022; 10: 2125– 2134; 4. Hwee J, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130:768– 775; 5. Leiferman KM, et al. *Alergia Inmunológica Clín North Am* 2007; 27: 415– 441.

SHE o HES se caracteriza por compromiso multiorgánico variable inter paciente



Respiratorio ^{1,2}

- Asma
- Disnea/dificultad para respirar **35-50%***
- Tos
- Anomalías pulmonares y pulmonares



Dermatológico ^{1,2*}

- Prurito
- Lesiones cutáneas / erupción cutánea **~50%***
- Eccema
- Edema
- Angioedema



Constitucional ^{1,2*}

- Fatiga
- Dolor
- Escalofríos o sudores **~65%***



Cardíaco ¹⁻³

- Miocardiopatía
- Insuficiencia cardíaca
- Tromboembolismo
- Anomalías/soplo del ventrículo izquierdo **~15-20%***



Gastrointestinal ²

- Diarrea
- Dolor abdominal
- Náuseas o vómitos
- Dificultad para tragar alimentos **~30%†**



ORL ²

- Congestión nasal
- Dolor de cabeza sinusal o dolor/presión facial
- Goteo posnasal
- Rinorrea purulenta **~30%†**

Los síntomas más comúnmente reportados de HES son fatiga (~50%) y prurito (~35%), seguidos de dolor (~30%) y asma (~25%) ²

*Este porcentaje proviene de dos estudios con n=335¹ y n=280²; † n=280².

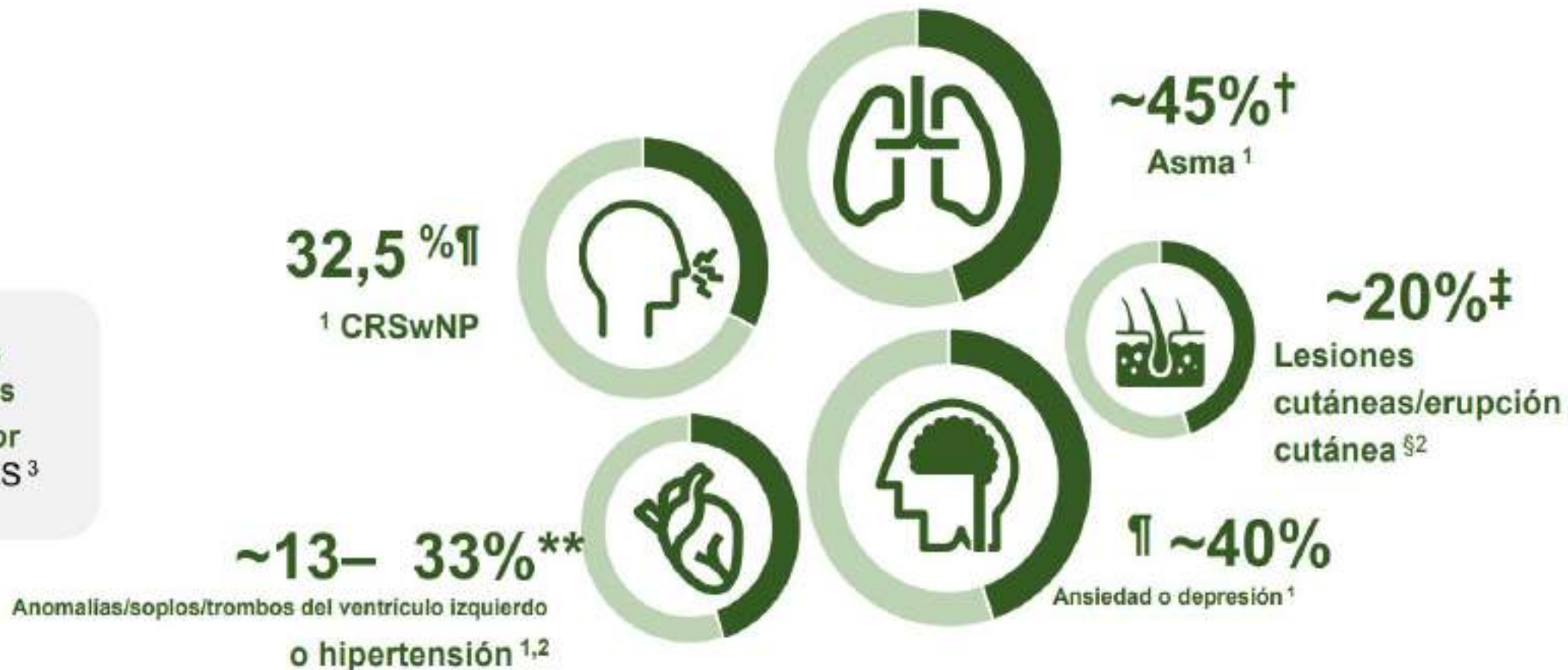
otorrinolaringología, oído, nariz y garganta; HES, síndrome hipereosinofílico; VI, ventrículo izquierdo.

1. Requena G, et al. *J Alergia Clín Immunol Pract* 2022; 10:2125– 2134; 2. Hwee J, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130:768– 775; 3. Strobel MJ, et al. *J Patient Exp* 2022; 9:23743735221143953;

4. Kovacs N, et al. *J Alergia Clín Immunol Pract* 2020; 8: 3209– 3212.e8;

► El HES se asocia con múltiples comorbilidades, incluido el asma y CRSwNP¹⁻²

Complicaciones cardiovasculares representan el peor pronóstico en HES³



^{*}n=52¹; ¹ Promedio de dos estudios con n = 52¹ y n = 280²; [‡] N=335; [§] Las lesiones cutáneas / erupciones también se describen como síntomas de HES; [¶] n=280²; ^{**} Rango de dos estudios con n=280² y n=335³.
CRSwNP, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; HES, síndrome hipereosinofílico; VI, ventrículo izquierdo.
1. Hwee J, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2023; 130:768– 775; 2. Requena G, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10:2125– 2134; 3. Leru PM. Clin Transl Allergy 2019;9:36.

Se ha demostrado que los productos biológicos son efectivos en el tratamiento de HES y se toleran mejor que SoC * 1-5

Las terapias biológicas se han asociado con:



Disminución de BEC ²⁻⁴

En general, el **81%** de los pacientes tuvieron una **disminución de BEC** a $<1,0 \times 10^9$ células/L ^{† 4}



Mejora de los síntomas/signos clínicos ²⁻⁴

En general, el **92%** de los pacientes **sintomáticos informaron alguna mejora** en las manifestaciones de HES ^{† 4}



Disminución en el uso de OCS ^{1,3,4}

Se ha observado una reducción de hasta el **80%** en la dosis de OCS ^{† 4}



Mejor perfil de seguridad que OCS ^{1,4†}

En general, los productos biológicos son **bien tolerado** ^{† 1,4,5}

Los productos biológicos tienen el potencial de aliviar la carga y mejorar la calidad de vida de los pacientes con HES ¹⁻⁵

*Corticosteroides: terapia citotóxica/inmunosupresora^{3,5}; † n=121⁴.

BEC; recuento de eosinófilos en sangre; HES, síndrome hipereosinofílico; OCS, corticosteroide oral; CdV, calidad de vida; SoC, estándar de atención.

1. Gleich GJ. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:4431– 4440.e1; 2. Roufosse F. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5:49; 3. Kuang FL, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1502– 1509;

4. Chen MM, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10:1217– 1228.e3; 5. Aalbers A. *Sangre* 2022; 140 (Supl 1): 1401-1402.

El autoinyector de mepolizumab es el primer y único producto biológico dirigido con IL-5 aprobado para el tratamiento de HES

1,7



Mepolizumab es un mAb humanizado que se dirige a la IL-5, lo que resulta en una reducción del crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de eosinófilos²



Mepolizumab es el primer producto biológico IL-5 aprobado por la FDA para el tratamiento de HES¹ como tratamiento complementario para la EHH inadecuadamente controlada⁷

El perfil beneficio:riesgo de mepolizumab en HES está respaldado por evidencia de un ensayo de fase III (FLARE)*, su OLE y análisis post-hoc asociados:

Estudio FLARE (ensayo global de fase III)³

(NCT02836496)



n = 108

2020

OLE del estudio FLARE⁴

(NCT03306043)



n = 102

2021

Análisis post-hoc del ensayo FLARE⁶

Investigar las manifestaciones y la duración de las llamaradas (NCT02836496)



n = 108

2022

Estudio PRO post-hoc del ensayo FLARE⁶

investigar la carga de síntomas relacionados con el HAS (NCT02836496)



n = 108

2023

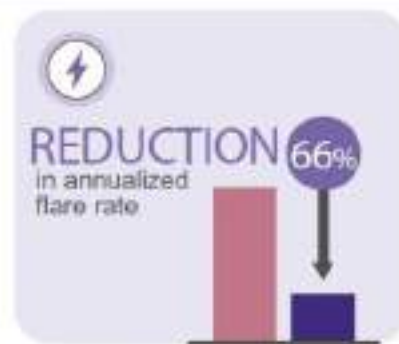
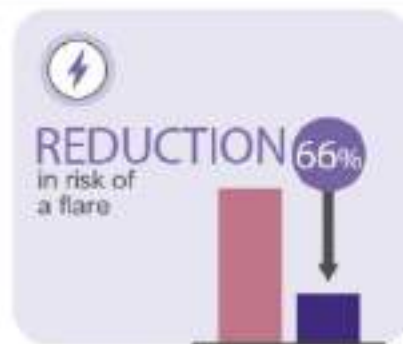
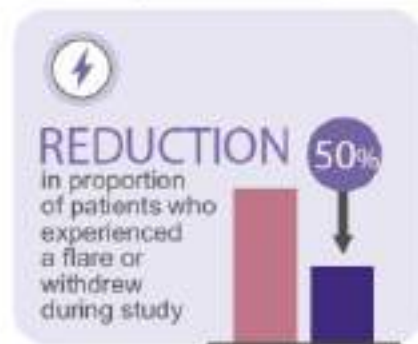
*Ensayo clínico global de fase III (NCT02836496).

HES, síndrome hipereosinofílico; IL, interleucina; mAb, anticuerpo monoclonal; OLE, extensión abierta; PRO, resultado informado por el paciente.

1. Chen MM, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10:1217-1228; 2. Roufosse F. Fronteras en medicina, 2018; 5:49; 3. Roufosse F, et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 146:1397-1405; 4. Gleich GJ, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9:4431-4440 e1; 5. Pane F, et al. Front Immunol 2022; 13:935996; 6. Roufosse F, et al. Front Med (Lausana) 2023;10:1035250. 7. Roufosse F, et al. Front Med (Lausana) 2023;10:1035250.



Efficacy and safety of mepolizumab in hyper eosinophilic syndrome: a Phase III, randomized, placebo-controlled trial



*Secondary endpoints included time to first flare, annualized flare rate, proportion of patients experiencing a flare during Weeks 20-32 and change from baseline at Week 32 in fatigue severity; safety outcomes were also assessed. HES, hyper eosinophilic syndrome; SC, subcutaneous.

■ Placebo ■ Mepolizumab



¹Ensayo clínico global de fase III (NCT02896486).² Definido como un historial de ≥ 2 brotes en los últimos 12 meses y un BEC de ≥ 1000 células/ μ L en la selección.³ Incluyendo, pero no limitado a, terapia con corticosteroides, inmunosupresores y/o citotóxicos.
⁴Definido como (a) una manifestación clínica relacionada con HES que requiere un aumento en la dosis de mantenimiento de OCS en ≥ 10 mg de equivalente de prednisona / día durante 5 días o un aumento o adición de cualquier terapia de HES citotóxica y / o inmunosupresora; o (b) recepción de ≥ 2 ciclos de OCS riesgo durante el periodo de tratamiento.
 BEC, recuento de eosinófilos en sangre; BL, línea de base; HES, síndrome hiper eosinofílico; OCS, corticosteroide oral; Q4W, cada 4 semanas; SC, subcutánea; SoC, estándar de atención. 1. Roufosse F, et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 1207-1406.

El estudio FLARE* investigó el perfil beneficio:riesgo de mepolizumab en pacientes con HES¹

Ensayo internacional aleatorizado de fase III de pacientes con EHH que recibieron **mepolizumab o placebo**¹



Criterios de inclusión

- Pacientes masculinos o femeninos ≥ 12 años de edad
- **HES diagnosticado** durante al menos 6 meses[‡]
- **Cribado BEC ≥ 1000 células/ μ L**
- **≥ 2 brotes** en los últimos 12 meses antes de la selección
 - Los brotes históricos se definen como un empeoramiento documentado relacionado con SHE de los síntomas clínicos o recuentos de eosinófilos en sangre que requieren una escalada en la terapia.
- Una **dosis estable de terapia HES** durante las 4 semanas anteriores a la aleatorización
- **Excluido positivo para la translocación del gen de la tirosina quinasa de fusión *FIP1L1/PDGFR***

*Ensayo clínico global de fase III (NCT02836496);[†] Definido como un historial de ≥ 2 brotes en los últimos 12 meses y un BEC de ≥ 1000 células/ μ L en la selección;[‡] incluyendo, pero no limitado a, terapia con corticosteroides, inmunosupresores y / o citotóxicos; [§] Definido como (a) una manifestación clínica relacionada con HES que requiere un aumento en la dosis de mantenimiento de OCS en ≥ 10 mg de equivalente de prednisona / día durante 5 días o un aumento o adición de cualquier terapia con HES citotóxica y / o inmunosupresora; o (b) recepción de ≥ 2 ciclos de OCS ciego durante el período de tratamiento.

BEC, recuento de eosinófilos en sangre; BL, línea de base; HES, síndrome hipereosinofílico; OCS, corticosteroide oral; Q4W, cada 4 semanas; SC, subcutánea; SoC, estándar de atención.

1. Roufosse F, et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 1397– 1405.

Mepolizumab resultó en un porcentaje menor de pacientes que experimentaron un brote* en comparación con placebo ¹

Criterio de valoración principal

Proporción de pacientes que experimentaron un brote de HES ≥ 1 durante el periodo de estudio de 32 semanas

o que se retiraron del estudio ^{† 1}

Odds ratio:
0,28 (IC 95 %, 0,12- 0,64)
P = 0,002[‡]

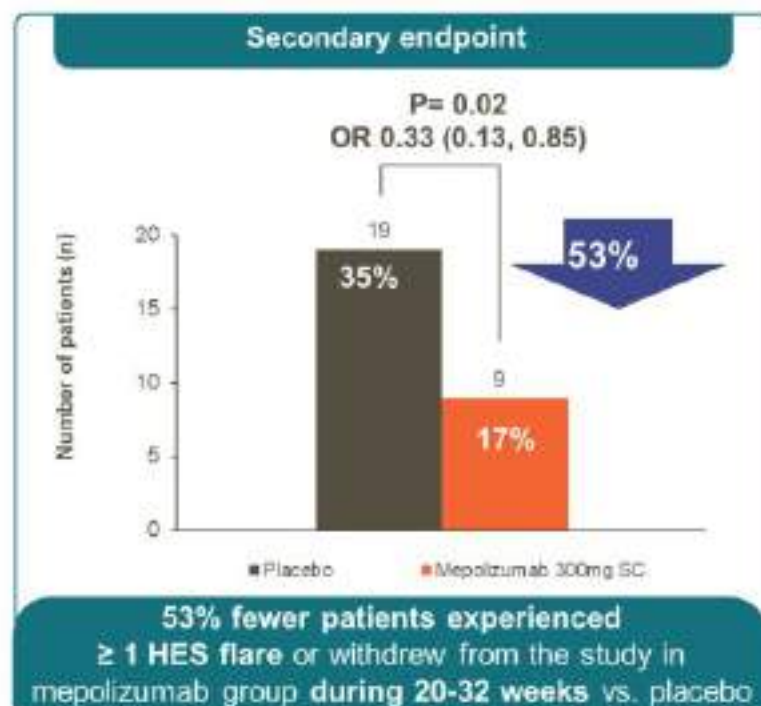


La proporción de pacientes que experimentaron brotes de HES ≥ 1 * fue un 50% menor con mepolizumab en comparación con placebo ¹

*Definido como (a) una manifestación clínica relacionada con HES que requiere un aumento en la dosis de mantenimiento de OCS en ≥ 10 mg de equivalente de prednisona / día durante 5 días o un aumento o adición a cualquier terapia de HES clínica y / o inmunosupresora; o (b) los pacientes que se retiraron del estudio o se retiraron como si tuvieran un brote. En general, un total de cuatro pacientes (dos por grupo de tratamiento) se retiraron del estudio antes de la semana 32; dos pacientes adicionales (uno por grupo de tratamiento) interrumpieron el tratamiento pero continuaron en el estudio hasta la semana 32. [‡] Analizado mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

GSK

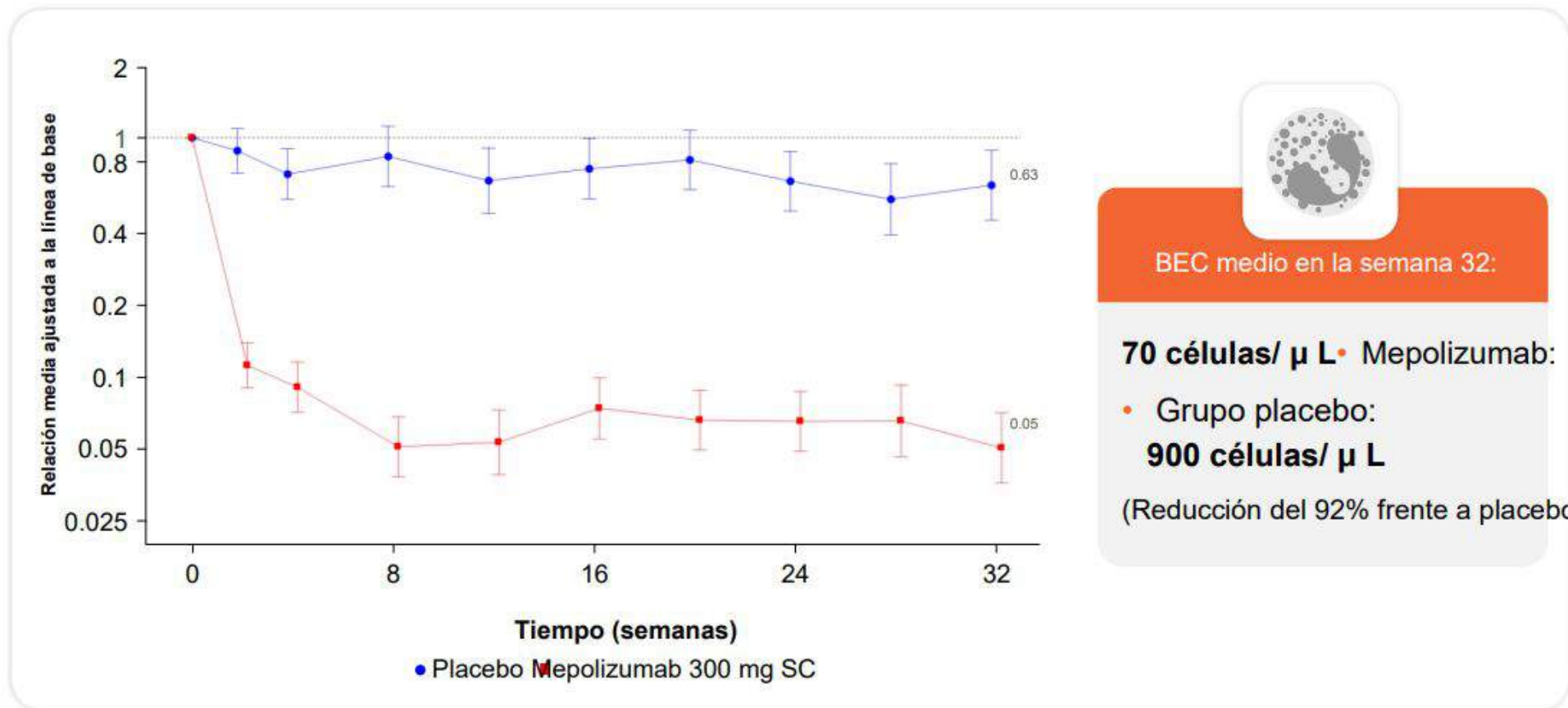
IC, intervalo de confianza; HES, síndrome hipereosinofílico; OCS, corticosteroide oral; SC, subcutánea.
1. Roufosse F, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:1397-1400; 2. Panatier F, et al. *Annals of the Royal Society of Medicine*



53% fewer patients experienced ≥ 1 HES flare or withdrew from the study in mepolizumab group during 20-32 weeks vs. placebo

Análisis post-hoc: tratamiento con mepolizumab se asoció con una mediana más corta (rango) Duración de los brotes* versus placebo (10,0 [4-126] frente a 26,0 [1-154] días) ²

➤ Mepolizumab reduce el recuento de eosinófilos en sangre sin agotamiento completo



Al inicio del estudio, la media geométrica de BEC fue similar entre los grupos de tratamiento con mepolizumab (1.460 células/ μ L) y placebo (1.350 células/ μ L)

BEC; recuento de eosinófilos en sangre, SC; subcutáneo

Roufosse, et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 146(6):1397-1405

Mepolizumab condujo a la mejoría de varios síntomas de HES¹

Los pacientes del estudio FLARE* completaron el cuestionario HES-DS que evalúa los síntomas y el impacto del HES en la CV de los pacientes¹

La mayoría de los dominios molestos informados al inicio fueron:¹



Síntomas respiratorios (56%)



Síntomas cutáneos (49%)



Dolor muscular/articular (41%)

Mepolizumab se asoció con una mejora estadísticamente significativa en la puntuación HES-DS frente a placebo en la semana 32:

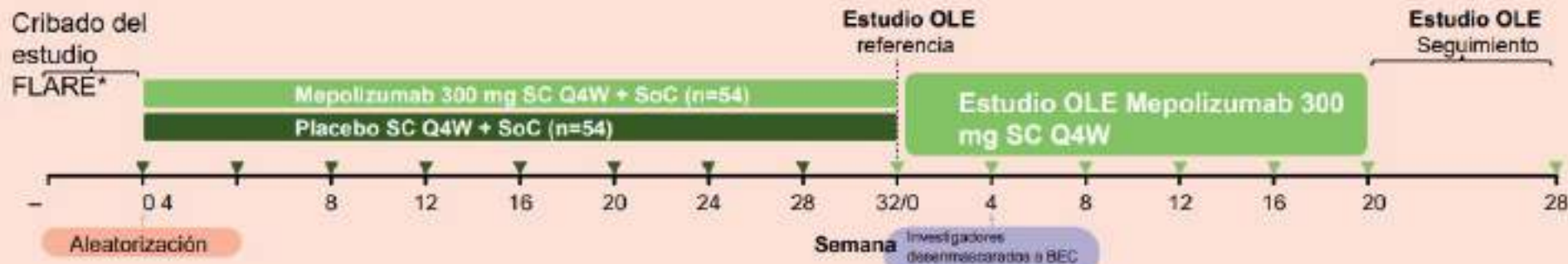
cambio medio desde el inicio - 1,19 frente a - 0,13 ($p = 0,001$)¹

Diferencia media en la puntuación HES-DS (IC del 95%) en la semana 32: mepolizumab 300 mg SC (n = 50) frente a placebo (n = 47)	Valor p	
Dolor abdominal	- 0,70 (- 1,39, 0,00)	0.049
† Respiración	- 0,91 (- 1,68, - 0,13)	0.022
Escalofríos/sudores	- 0,78 (- 1,47, - 0,09)	0.026
Músculo/articulación†	- 0,76 (- 1,52, 0,01)	0.052
Nasal/sinusal†	- 0,75 (- 1,53, 0,03)	0.059
Piel†	- 0,25 (- 1,04, 0,53)	0.522

*Ensayo clínico global de fase III (NCT02836496); † Dominios con puntajes HES-DS más altos en la semana 32. IC, intervalo de confianza; HES, síndrome hipereosinofílico; HES-DS, síndrome hipereosinofílico-síntomas diarios; SC, subcutánea; QoL, calidad de vida.

1. Roufosse F, et al. *Front Med (Lausana)* 2023;10:1035250.

Un estudio OLE del ensayo FLARE* evaluó el beneficio clínico de mepolizumab y su perfil de seguridad a largo plazo en pacientes con HES¹



Criterio de inclusión:¹

Completó el período de tratamiento completo de 32 semanas del estudio FLARE* o se retiró del tratamiento del estudio, pero continuó siendo evaluado hasta la semana 32

Criterios de valoración primarios¹

- Proporción de pacientes con: EA, SAE, AESI, ADAs

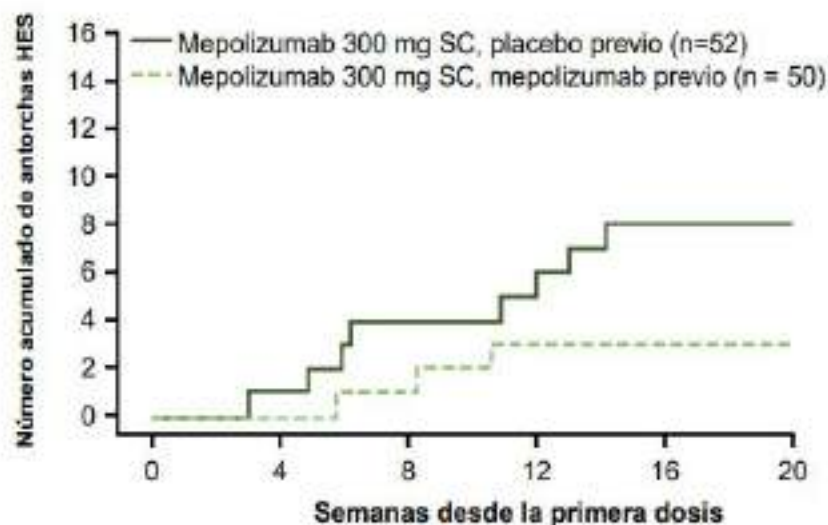
Criterios de valoración secundarios¹

- Tasa anualizada de brotes[†]
- Cambio en la dosis de OCS de las semanas 0-4 a la de 16-20
- Paciente que logra una reducción del $\geq 50\%$ en el uso diario medio de OCS durante las semanas 0-4
- Pacientes que logran una dosis diaria media de OCS de $\leq 7,5$ mg (Semanas 16-20)
- Cambio en BEC

*Ensayo clínico global de fase III (NCT02836496);[†] Definido como (a) una manifestación clínica relacionada con HES que requiere un aumento en la dosis de mantenimiento de OCS en ≥ 10 mg de prednisona equivalente/día durante 5 días o un aumento o adición de cualquier terapia de HES citotóxica y/o inmunosupresora; o (b) recepción de ≥ 2 ciclos de OCS ciego durante el período de tratamiento. ¹ Gleich GJ, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 4431– 4440. a1; 2. Roufosse F, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1397– 1405.

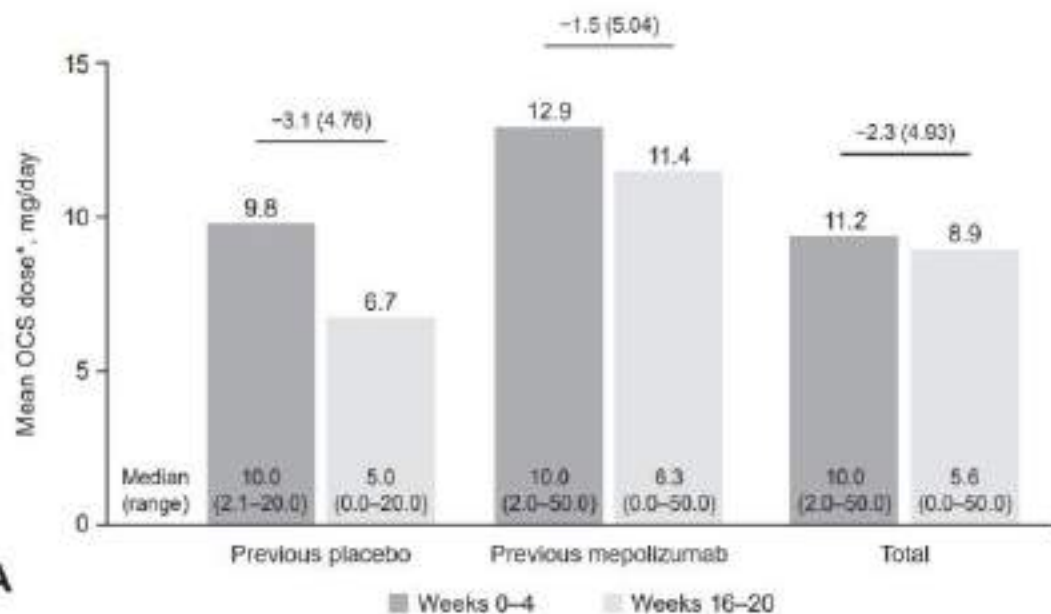
Los pacientes que continuaron recibiendo mepolizumab tuvieron un menor número de brotes de HES* y una dosis media de OCS más baja en comparación con los tratados previamente con placebo ¹

Número acumulado de llamadas HES * ¹



El menor número de brotes con mepolizumab versus placebo en el estudio FLARE² se mantuvo en el estudio OLE ¹

La tasa anualizada de brotes fue menor con mepolizumab versus placebo: 0,14 (0,04-0,49) versus 0,37 (0,16-0,86) eventos/año, respectivamente ¹

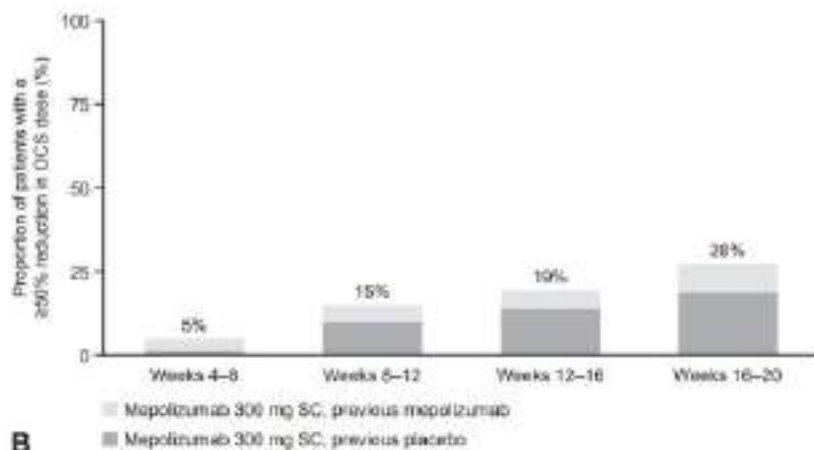


*Definido como (a) una manifestación clínica relacionada con HES que requiere un aumento en la dosis de mantenimiento de OCS en ≥ 10 mg de equivalente de prednisona / día durante 5 días o un aumento / adición de cualquier terapia de HES citotóxica y / o inmunosupresora; o (b) recibir ≥ 2 ciclos de OCS diego durante el período de tratamiento; ¹ Ensayo clínico global de fase III (NCT02636496). HES, síndrome hipereosinofílico; OCS, corticosteroide oral; OLE, extensión abierta; SC, subcutánea.

1. Gleich GJ, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 4431- 4440.e1; 2. Roufosse F, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 1397- 1405.

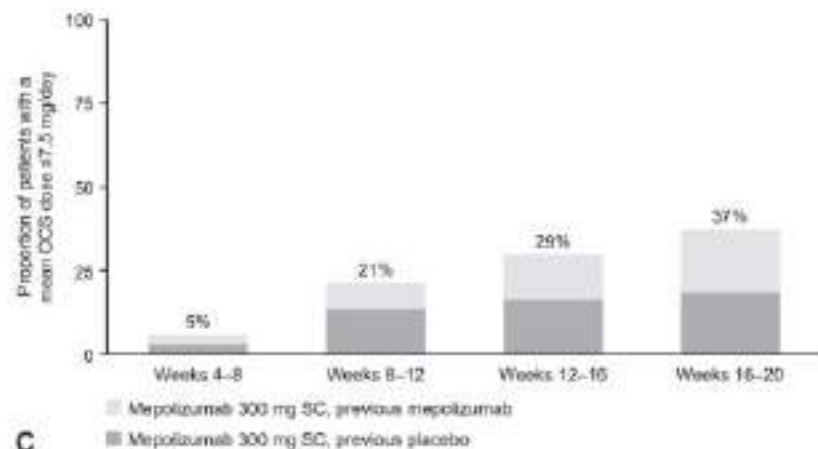
Los pacientes que continuaron recibiendo mepolizumab tuvieron una dosis media de OCS más baja en comparación con los tratados previamente con placebo ¹

Proporción de pacientes que lograron una reducción del $\geq 50\%$ en la dosis de OCS



El 28% de los pacientes lograron una reducción del $\geq 50\%$ en la dosis media diaria de OCS ¹

Proporción de pacientes que alcanzaron una dosis media diaria de



37% de los pacientes que recibieron ≥ 10 mg/día al inicio de OLE logró una dosis de OCS de $\leq 7,5$ mg/día al final del estudio ¹

¹ Definido como (a) una manifestación clínica relacionada con HES que requiere un aumento en la dosis de mantenimiento de OCS en ≥ 10 mg de equivalente de prednisona / día durante 5 días o un aumento / adición de cualquier terapia de HES citotóxica y / o inmunosupresora; o (b) recibir ≥ 2 ciclos de OCS ciego durante el periodo de tratamiento; [†] Ensayo clínico global de fase III (NCT02838496). HES, síndrome hipereosinofílico; OCS, corticosteroide oral; OLE, extensión abierta; SC, subcutánea.

Más allá de la eficacia, la seguridad es importante para los pacientes con asma grave...

Datos de seguridad a largo plazo para Nucala en pacientes tratados durante un máximo de ~10 años¹

EA graves (N = 514) *	n (%)
Cualquier tratamiento en/post [†]	38 (7)
Relacionado con los tratamientos del estudio [‡]	2 (<1)
Lo que lleva a la interrupción permanente del tratamiento del estudio	3 (<1)
EA graves en tratamiento más comunes	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	14 (3)
Infecciones e infestaciones	9 (2)
AES no grave (N = 88) *	n (%)
Cualquier tratamiento en/post [†]	52 (59)
Relacionado con los tratamientos del estudio [‡]	6 (7)
Lo que lleva a la interrupción permanente del tratamiento del estudio	1 (1)
EA no graves más comunes (≥10%) durante el tratamiento	
Infecciones e infestaciones	40 (45)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	30 (34)
Trastornos del sistema nervioso	12 (14)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	9 (10)

~10

años de datos de seguridad a largo plazo respaldan la experiencia clínica del mundo real de Nucala en asma grave¹



Historial inigualable de seguridad a largo plazo, **1 sin advertencias etiquetadas para:**²

- Conjuntivitis
- Hypereosinophilia
- Eventos cardíacos



Nucala ha demostrado un perfil de seguridad consistente en **estudios y ensayos clínicos reales**, entre pacientes pediátricos (6-11 años) y adultos^{1,2-4}

*Se notificaron EA graves en todos los pacientes del estudio. Los EA no graves solo se requirieron por protocolo para ser notificados de pacientes que se inscribieron en ciertos países y de pacientes que participaron en el estudio pediátrico anterior (de 6 a 11 años); ¹ Para EA graves: cualquier tratamiento en tratamiento, 37 (7%); cualquier tratamiento posterior, 1 (<1%). Para los EA no graves: cualquier tratamiento en tratamiento, 52 (59%); cualquier postratamiento, 2 (2%). ¹ EA, evento adverso; CRSwNP, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; EGPA, granulomatosis eosinofílica con poliangitis; HCP, profesional de la salud; HES, síndrome hipereosinofílico.

1. Pavord I, et al. *Ana Med.* 2024; 56(1):2417184; número arábigo. Nucala (mepolizumab) 100 mg solución inyectable en pluma precargada. Resumen de las características del producto (SmPC). Disponible en:

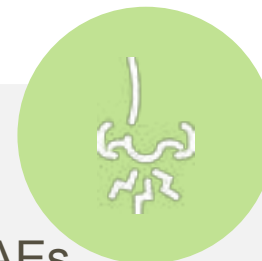
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf. Consultado, marzo de 2025; 3. Ortega HG, et al. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1198–1207; 4. GINA. Estrategia Mundial para el Manejo y la Prevención del Asma (actualización de 2024).

Disponible en: <https://ginasthma.org/2024-report>. Consultado en abril de 2025.

The safety profile of mepolizumab was comparable with that of placebo¹

SYNAPSE: summary of AEs¹

n (%)	Placebo (n=201)	Mepolizumab (n=206)
All AEs	168 (84)	169 (82)
AE related to study treatment	19 (9)	30 (15)
AE leading to treatment discontinuation	4 (2)	4 (2)
AE leading to study withdrawal	1 (1)	0
Serious AEs	13 (6)	12 (6)
SAE related to study treatment	1 (1)	0
SAE leading to death	1 (1)	0



The most frequently reported AEs with mepolizumab were **nasopharyngitis, headache, epistaxis and sinusitis¹**

The safety profile of mepolizumab was comparable with that of placebo, and **no new safety signals** were detected compared with previous trials^{2,3}

Mepolizumab has demonstrated a consistent safety profile across several different indications¹⁻¹⁸

Studies demonstrating safety of mepolizumab include RCTs and real-world studies*

CRSwN
P

SYNAPSE^{1,2} (n=206)¹

Severe
asthma

DREAM (n=462),³ MENSA (n=385),⁴
MUSCA (n=273),⁵ REALITI-A (n=368),⁶ REDES
(n=318),⁷ COSMOS/COSMEX (n=339),⁸
Pavord, et al. (n=514),⁹ COLUMBA (n=347)¹⁰

EGPA

MIRRA (n=68),¹¹ MARS (n=118),¹² Khoury, et al.
(n=100),¹³ Bettiol, et al. (n=203),¹⁴ Ramirez,
et al. (n=14)¹⁵

Conclusiones estudios clínicos en SHE

- Mepolizumab es el primer biológico aprobado por FDA para tratamiento de SHE
- Los pacientes tratados mostraron reducción en las tasas de crisis, dosis de OCS y mejoría en calidad de vida
- Los pacientes reportaron mejoría significativa de síntomas incluido severidad de fatiga
- Perfil de seguridad de Mepolizumab es comparable con placebo.



Conclusiones

AGE enfermedad comúnmente asociada a comorbilidad T2

Tratamiento personalizado

Estudios clínicos con Mepolizumab han demostrado:

- Reducción de las exacerbaciones, mejoría en la función pulmonar en AGE
- Reducción del tamaño pólipos y obstrucción nasal en pacientes con RSCcPN
- Reducción del número de cirugías principalmente en pacientes con eosinófilos alto
- Mejoría en la calidad de vida
- Reducción del uso de OCS en AGE, RSCcPN, EREA

Conclusiones

- Nuevas aprobaciones de Mepolizumab en GEPA y SHE
- Inicio oportuno de biológicos puede hacer realidad objetivos mas ambiciosos como preservar la función pulmonar y prevenir la remodelación de la VA

Información de seguridad de Nucala

CONTRAINDICACIONES:¹

Hipersensibilidad a mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES¹

NUCALA no debe usarse para tratar las exacerbaciones agudas del asma. La discontinuación abrupta de los corticosteroides después de iniciar el tratamiento con NUCALA no se recomienda. Hipersensibilidad y reacciones a la administración: Las reacciones sistémicas agudas y retrasadas, lo que incluye reacciones de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo, hipotensión) han ocurrido después de la administración de NUCALA. Estas reacciones por lo general ocurren en un lapso de horas de la administración, pero en algunos casos tienen un inicio retrasado (es decir, días). Infecciones parasitarias: Los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos deben tratarse por la infección antes del tratamiento con mepolizumab. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con mepolizumab y no responden al tratamiento contra helmintos, debe considerarse la discontinuación temporal de NUCALA.

INTERACCIONES:¹

No se han realizado estudios formales de interacciones con mepolizumab.

EMBARAZO Y LACTANCIA:¹

No se conoce el efecto de mepolizumab sobre el embarazo en humanos, no hay datos de la excreción de mepolizumab en la leche humana. NUCALA debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial al feto. Debe tomarse una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar NUCALA, considerando la importancia de la leche materna para el lactante y la importancia del medicamento para la madre.

Reacciones adversas:¹

Muy frecuente ($\geq 1/10$): cefalea. frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): faringitis, infección de las vías respiratorias inferiores, infección de las vías urinarias, reacciones de hipersensibilidad (reacción alérgica sistémica), congestión nasal, dolor abdominal superior, eccema, lumbalgia, pirexia, reacciones en el sitio de inyección, reacciones relacionadas con la administración (sistémicas no alérgicas).

Ref: 1.- Folleto de Información al profesional de Nucala aprobada por el ISP.



La información completa para prescribir nuestros productos está a su disposición en nuestra página: Chile:

www.gskpro.com/es-cl

Más información de nuestros productos se encuentra disponible a través de nuestro Servicio de Información Médica en el correo electrónico: mila@gsk.com

Para reportar eventos adversos o quejas de producto por favor tome contacto con GSK por medio de las siguientes vías de comunicación teléfono/e-mail: Chile: (56-2) 23829000 opción 4 o al correo electrónico farmacovigilancia.chile@gsk.com.

Dirección postal: GlaxoSmithKline Chile Ltda.: Av. Andrés Bello 2457 - Piso 20 (Oficinas 2001, 2003 y 2004), comuna de Providencia, ciudad de Santiago de Chile.

Derechos reservados para GSK. La reproducción completa o parcial de este material está prohibida.

© 2025 Grupo de Compañías GSK.

PM-CL-MPL-PPT-250009 | Octubre 2025

Para más información sobre el folleto de información al profesional de Nucala escanee los códigos QR.



Muchas gracias por su atención

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 15 años con antecedentes de asma bronquial de larga data y rinitis alérgica persistente con exacerbaciones recurrentes

Múltiples consultas al SU con uso frecuente de OCS a pesar de tratamiento óptimo.

Hospitalización en UTI por crisis obstructiva severa con insuficiencia respiratoria, se conectada VMNI

Alteración importante en calidad de vida

Ausentismo escolar

Diciembre 2014

- IGG 696 mg/dl
- Hemograma: eosinófilos 10% (1300)
- Eosinófilos en espectoración 14%
- IgE total 329 UI/ml
- IgE específica Aspergillus (-)
- Prick Test; polisensibilizada
- Test del sudor (-)
- TAC CPN: Pansinusitis con niveles hidroaéreos
- FENO: 166
- Espirometria alteración obstructiva moderada

- Evaluada por ORL:

Diagnostica rinosinusitis crónica con poliposis, recibe múltiples cursos de antibióticos y de corticoides orales además de CI pero por falta de respuesta se decide cirugía.

Se realiza etmoidectomía, turbinectomía, apertura seno esfenoidal y frontal y polipectomía. Se toma biopsia. DIAGNOSTICO: SINUSITIS CRONICA ACTIVA Y POLIPOS DE TIPO INFLAMATORIO, NEGATIVO PARA HONGOS.

- Estudio de cilios normal

Por falta de respuesta a tratamiento a pesar de dosis máxima de CIN se plantea uso de Omalizumab

- 2016 a los 15 años: Inicia tratamiento con Omalizumab

Después de la 4º mes

FENO 28

Persiste con exacerbaciones frecuentes

7º mes Reducción de exacerbaciones del asma

Sin ausentismo escolar

Retoma actividades deportivas

8º mes : Síntomas nasosinusales recidiva PN

Cirugía senos paranasales: etmoidectomía, turbinectomía, apertura seno esfenoidal
polipectomía

- 18 meses post inicio OMA:

Nuevamente exacerbaciones recurrentes, aumento de consumo OCS

1 hospitalización por crisis obstructiva.

Dg: Resistencia a la insulina

- Agosto 2017: cambio de Omalizumab por Mepolizumab

Consultas al SU

2017: 1: 1 mes post inicio de Mepolizumab

2019: 1

2024: 1

2025:0

Reducción de las exacerbaciones

Suspensión OCS

Sin recidiva de PN

Eosinófilos en sangre 1% (88)

- Hasta la fecha mantiene tratamiento con Nucala