

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD
(CONETEC)

Mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°26

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre de 2021

Fecha de publicación: Junio de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 26

Mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente a la del **Centro Universitario de Farmacología (CUFAR), Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata:**

Cristian Dorati - Iusef Venturini Nasim - Ana Laura Jaruf - Gustavo Marín - Perla Mordujovich Buschiazzo

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales - Lucas González

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económica y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas en la que intervienen citoquinas y células mediadoras de la inflamación, acompañada con hiperrespuesta bronquial que produce sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, con obstrucción variable del flujo aéreo que requiere tratamiento. Se describen tres subtipos para esta patología: alérgica, eosinofílica y no eosinofílica; mientras se define asma grave cuando existe inadecuado control del asma bajo tratamiento de alta intensidad con corticosteroides inhalados (CSI) y controladores adicionales (incluidos corticosteroides orales) o por pérdida de control al tratar de reducir el tratamiento de alta intensidad. Se define asma grave eosinofílica, cuando además del diagnóstico de asma grave se presenta en sangre ≥ 300 eosinófilos/ μL o en esputo ($>2\%$ del total de células), ≥ 2 exacerbaciones por año con hospitalización y dependencia continua o intermitente de corticoides orales.

La prevalencia de asma en el país en adultos jóvenes (20-40 años) es del 6,4% (IC 95%: 5,1-7,7), afectando a aproximadamente a unos 2.9 millones de argentinos. El asma grave “no controlada” representa aproximadamente el 3,7% del total de casos de asma, de los cuales el asma grave eosinofílica es entre el 25-40% del total.

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal antagonista de interleucina-5 (IL-5). Esta interleucina es la citoquina con mayor responsabilidad en el crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y sobrevida de los eosinófilos. Al combinarse con la IL-5 impide la unión de IL-5 con el receptor que se expresa en la superficie de los eosinófilos, inhibiendo así la señalización de la IL-5, reduciendo la producción y la sobrevida de estas células.

El objetivo del presente informe fue evaluar la eficacia, seguridad, recomendaciones de las principales guías de práctica clínica, políticas de cobertura y aspectos económicos de mepolizumab para el tratamiento de pacientes adultos y niños ≥ 6 años con asma grave eosinofílica.

Se identificaron estudios contra placebo y comparaciones indirectas. Luego de la evaluación de la calidad de los estudios identificados se incluyen en este informe una revisión sistemática, dos metaanálisis en red para evaluar la eficacia y seguridad de mepolizumab comparada con placebo y fármacos biológicos en pacientes con asma grave eosinofílica. Adicionalmente fueron incluidas 7 guías de práctica clínica y 6 políticas de cobertura. No fueron identificados estudios en pacientes menores de 12 años, ni que comparen de manera directa la respuesta a los fármacos biológicos entre sí para el tratamiento de asma grave eosinofílica, como tampoco estudios de 5 o más años de duración para estimar la seguridad a largo plazo.

Mepolizumab en comparación con placebo, reduce en forma estadísticamente significativa las exacerbaciones anuales del asma. Por otro lado, existe evidencia que Mepolizumab reduce de manera muy limitada (7%) las exacerbaciones clínicamente relevantes que requieren hospitalización (evidencia de alta calidad), mejora el control del asma (sin alcanzar la diferencia mínima clínicamente relevante), la calidad de vida (evaluada con un cuestionario no específico para asma) y la función pulmonar (evidencia de moderada calidad), sin diferencias significativas en la utilización de medicamentos de rescate (evidencia de alta calidad). En cuanto a sus efectos adversos, no se observan diferencias en efectos adversos graves comparados con placebo (evidencia de muy baja calidad). No se halló evidencia que compare de manera directa la efectividad y seguridad de mepolizumab versus otros comparadores activos como benralizumab y/o dupilumab. Evidencia de baja calidad (comparaciones indirectas) sugiere que podría no haber diferencias en la reducción del número de exacerbaciones anuales entre ellos.

El costo anual de tratamiento por paciente con mepolizumab es menor que con benralizumab y menor que con dupilumab. Se realizó un análisis del impacto presupuestario para estimar el costo de la incorporación de mepolizumab, y que observó que el costo del tratamiento en población con asma grave eosinofílica supera largamente el umbral de alto impacto presupuestario frente al cuidado estándar. Brasil, EEUU, Canadá, Francia y Reino Unido lo incluyen dentro de sus políticas de cobertura con un descuento de su precio de adquisición. Por su parte Singapur no lo incluyen en sus políticas de cobertura. Las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas internacionales recomiendan el tratamiento con mepolizumab en pacientes adultos variando la edad mínima (de \geq de 6 a \geq 17 años).

La Mesa Técnica de CONETEC, de manera global concluyó que con evidencia de moderada certeza, mepolizumab sumado a cuidado estándar en personas mayores de seis años de edad con asma grave eosinofílica en comparación con cuidado estándar, tendría beneficios clínicos y riesgos pequeños sobre los desenlaces seleccionados al mediano plazo. La incorporación de mepolizumab respecto al cuidado estándar en la indicación evaluada conllevaría a un gasto extenso proveniente de una evaluación económica de baja certeza, aunque generaría ahorros moderados frente a otros fármacos biológicos. Finalmente, se concluyó que la incorporación de esta tecnología frente al cuidado estándar favorecería probablemente la inequidad y que el impacto en la salud pública sería probablemente negativo. La Mesa de Recomendación definió no brindar cobertura para mepolizumab en la indicación evaluada según los términos discutidos.

ÍNDICE

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	7
DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS.....	8
OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA.....	9
METODOLOGÍA.....	10
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	10
PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	11
CALIDAD DE LA EVIDENCIA.....	11
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	12
RESULTADOS.....	14
EVIDENCIA CLÍNICA Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.....	14
EVIDENCIA CLÍNICA.....	15
EVIDENCIA ECONÓMICA.....	21
RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.....	28
APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA.....	32
PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES.....	32
PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS.....	32
PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD.....	34
PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA.....	34
CONCLUSIONES.....	35
PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN.....	35
MESA TÉCNICA.....	36
MESA DE RECOMENDACIONES.....	38
CONSULTA PÚBLICA.....	39
REFERENCIAS.....	41

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El asma es una enfermedad caracterizada por inflamación crónica de las vías aéreas, hiperreactividad y obstrucción bronquial, que se manifiesta con síntomas respiratorios (sibilancias, disnea, opresión torácica, tos) y limitación del flujo aéreo espiratorio). En Argentina, se considera una patología prevalente que padecen cuatro millones de argentinos, ocasionando más de 15.000 hospitalizaciones anuales y más de 400 muertes por año.¹ La prevalencia de asma en nuestro país varía según la edad, siendo en los niños de 6-7 años del 16,4 %, en los adolescentes de 13-14 años de edad es del 10,9 % y en mayores de 20 años es del 6.4%.^{2,3}

La inflamación ocasiona una obstrucción bronquial que puede revertirse de manera espontánea o por la acción de fármacos broncodilatadores. La misma es una característica fisiopatológica común a todo el espectro clínico del asma, con participación de diversos tipos de células como mastocitos, linfocitos T y eosinófilos (siendo éstos los que caracterizan la enfermedad). El incremento del número de eosinófilos en la vía aérea se correlaciona con la gravedad del cuadro clínico. Una vez activados, estos eosinófilos liberan mediadores como interleucinas 4, 5, 9 y 13, e inmunoglobulina E (IgE) que promueven el reclutamiento y la activación de los eosinófilos lo cual llevará a su acumulación a nivel sistémico y respiratorio⁴. Con la persistencia de la inflamación y de estos mediadores, las vías aéreas pueden sufrir cambios estructurales que conducen a la remodelación de las vías respiratorias. Esta condición se asocia a una pérdida progresiva de la función pulmonar con obstrucción bronquial e hiperreactividad bronquial que se correlacionan las formas de gravedad clínica del asma.⁵⁻⁷

El asma se puede clasificar según su frecuencia de aparición y su gravedad. Los resultados obtenidos con algunas pruebas funcionales como volumen espiratorio forzado en el 1er segundo (VEF1) o el flujo espiratorio pico (PFE) pueden ser de utilidad para objetivar la gravedad del cuadro. Según las Guías GINA (2021), el asma puede clasificarse en intermitente y persistente y, a su vez esta última entidad se subdivide en leve, moderada y grave.⁷ El asma grave tiene como características tener síntomas frecuentes (a diario) con presencia nocturna; exacerbaciones frecuentes que limitan la actividad habitual y modifican el sueño, y con pruebas funcionales que muestran VEF1 y/o PFE < 60 % con una variabilidad > 30 %. A su vez, el asma grave se puede subclasificar según el número de eosinófilos presentes en el cuadro inflamatorio. La eosinofilia en el esputo $\geq 2\%$ y en sangre mayor > 300/ μL , catalogan al asma grave como “eosinofílica”; se caracteriza como un cuadro refractario al tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados e incluso al uso de corticoides por vía sistémica, requiriendo de otras alternativas terapéuticas para su control⁷. Por esta razón, las opciones biológicas para el tratamiento del asma grave eosinofílica son el objeto de estudio en el presente informe.

INTRODUCCIÓN

Según la Guía 2021 de la Iniciativa Global para el Asma (*Global Initiative for Asthma-GINA*), institución creada en 1993 en colaboración entre el Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), si bien existen parámetros para determinar la gravedad del asma, la misma debe establecerse en forma retrospectiva, después de haber tratado al paciente por lo menos durante 2 o 3 meses y haber evaluado el resultado de la terapia en términos del control de los síntomas y reducción de las exacerbaciones. El asma se considera grave cuando presenta dificultad para su control a pesar del tratamiento optimizado con dosis altas de corticosteroides inhalados (CI) y β -2 adrenérgicos de acción corta. Se estima que el asma grave posee una prevalencia de 5-10% respecto a la población asmática.⁷

Con respecto al parámetro “control del asma”, incluye dos componentes: el control de síntomas y el riesgo futuro. La función pulmonar constituye un aspecto importante en la evaluación del riesgo y en la evolución del cuadro clínico. El asma grave presenta pruebas funcionales iniciales que muestran VEF1 y/o PFE < 60 %. Es recomendable medir estos parámetros en forma basal al inicio del tratamiento, y luego de 3 a 6 meses de aplicar la terapéutica seleccionada (para identificar la mejor marca personal del paciente) y posteriormente en forma periódica, medir su evolución.⁷

En el asma grave no controlada se han definido dos patrones inflamatorios que han permitido tipificarla, teniendo en cuenta 3 parámetros: el número de eosinófilos (en sangre y esputo), los niveles séricos de IgE y la fracción de óxido nítrico exhalado (FENO). Así, la ausencia de eosinófilos permite definir al asma como de fenotipo “No Tipo 2”.⁸ Por otro lado, la presencia de linfocitos T helpers (Th2) en el pool celular inflamatorio y producción de altos niveles de citoquinas “T2” en las vías respiratorias dan lugar al fenotipo de asma tipo 2 (T2). Esta última a su vez se subdivide en el fenotipo T2 “alérgico”, que representa un 40% del asma grave y tiene una base atópica, requiriéndose para su diagnóstico la demostración de la sensibilización a un alérgeno y el desencadenamiento de la sintomatología con la exposición a éste, teniendo FENO elevada; y el fenotipo T2 “eosinofílico”, que constituye el 25 % de todos los casos de asma grave y se caracteriza por la presencia de eosinofilia en las biopsias bronquiales, en el esputo (> 2% del total de las células presentes) o en sangre $\geq 300/\mu\text{L}$, así como una elevada producción de citoquinas (interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13) y una mala respuesta al tratamiento con dosis altas de CI o sistémicos. De todas estas formas clínicas, en este documento se focalizará la evaluación de tratamiento del “asma grave no controlada” o asma grave eosinofílica.^{8,9,10} En este documento los resultados del tratamiento para el control del asma se presentarán como diferencias estadísticamente relevante y/o como diferencia clínica, a través de la diferencia mínima clínicamente relevante (DMCR). Las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo I.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El Estudio Internacional sobre Asma y Enfermedades Alérgicas (ISAAC) evaluó la prevalencia del asma bronquial a nivel mundial en niños mayores de 6 años. Los resultados fueron ampliamente heterogéneos en los distintos países con un rango entre 0,8 a 37,6%.¹⁰ En Argentina la prevalencia de asma en los niños de 6-7 años fue del 16,4 %, en los adolescentes de 13-14 años del 10,9 % y en mayores de 20 años fue del 6,4%.^{2,3} Cuando se circunscribe la información a asma grave se observa que la prevalencia también muestra cifras heterogéneas a nivel mundial (0,23-20%), siendo en nuestro país para la población adulta del

5% (IC 95% 1-13) al 6,4% (IC 95% 5,1-7,7), lo que equivale a alrededor de 2.9 millones de pacientes en Argentina.^{3,11,12,13}

La heterogeneidad en las cifras del asma grave se debe a una gran variabilidad de los parámetros considerados para su medición. En algunos estudios se han presentado cifras tan elevadas como de 33-47%, aunque luego de su reclasificación considerando solo a los “no respondedores”, esta cifra baja al 5-10%.^{9,14} Por otro lado, dentro del asma grave se considera que entre el 25% - 40% de estos pacientes (según el país en el que habiten) tendrá asma grave “eosinofílica” cumpliendo con su definición en términos de parámetros clínicos (síntomas diarios que limitan la actividad regular y del sueño), pruebas funcionales (VEF1 y/o PFE < 60 %), aspectos bioquímicos (eosinofilia persistente en sangre -valores ≥ 300 Eo/ μ L- y/o esputo – niveles > 2% del total de células- en al menos dos ocasiones en el año), presencia de exacerbaciones frecuentes (\geq a 2 por año) que requieren atención hospitalaria, y cuyo tratamiento no responde habitualmente a CI a altas dosis y/o corticoides sistémicos, requiriendo por lo tanto el tratamiento con inmunomoduladores biológicos.⁷⁻¹⁸

DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal antagonista de interleucina-5 (IL-5). Esta interleucina es la citoquina con mayor responsabilidad en el crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos. Al combinarse con la IL-5 impide la unión de IL-5 con el receptor que se expresa en la superficie de los eosinófilos, inhibiendo así la señalización de la IL-5 y reduciendo la producción y la supervivencia de estas células. Su uso se basa en el conocimiento de que los eosinófilos son importantes como células inflamatorias en la patogenia del asma. Existe evidencia que los eosinófilos son importantes en la tos, remodelado bronquial y exacerbaciones del asma. El íntimo mecanismo de acción del mepolizumab en asma grave de pacientes con eosinofilia no es conocido.¹⁹

Estado regulatorio e indicaciones:

En 2015 la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU aprobó el uso de mepolizumab como adicional al tratamiento de pacientes ≥ 12 años con asma grave eosinofílica. En 2019 se aprobó su uso en pacientes ≥ 6 años.²⁰

En 2015 se aprobó también en la European Medicines Agency (EMA) para adicionar al tratamiento de pacientes con asma grave refractaria eosinofílica y para granulomatosis eosinofílica con poliangiitis en adultos, adolescentes y niños ≥ 6 años. También se indica para pacientes adultos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales y en síndrome hipereosinofílico. En la aprobación en EMA se menciona que no se conocen sus interacciones con otros medicamentos porque no ha sido evaluado este aspecto.²¹

En 2017 se aprobó en la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para agregar al tratamiento de pacientes ≥ 12 años con asma grave eosinofílica, con la consigna que deberá cumplir la “gestión de riesgo” (Disp. 5107). En 2018 se amplió en ANMAT el registro de mepolizumab para agregar otra indicación: pacientes ≥ 12 años con asma grave eosinofílica y en pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica y poliangiitis. En 2020 se volvió a modificar el registro en ANMAT ampliándose su indicación para pacientes ≥ 6 años con asma grave eosinofílica y en pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica y poliangiitis.²²

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad, recomendaciones de las principales GPC, políticas de cobertura y aspectos económicos de mepolizumab para el tratamiento de pacientes adultos y niños ≥ 6 años con asma grave eosinofílica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿En pacientes adultos y niños ≥ 6 años con asma grave eosinofílica con tratamiento estándar, cuál es la eficacia de adicionar mepolizumab en comparación con placebo/otros tratamientos biológicos?
- ¿En pacientes adultos y niños ≥ 6 años con asma grave eosinofílica con tratamiento estándar, cuál es la seguridad de adicionar mepolizumab en comparación con placebo/otros tratamientos biológicos?

PREGUNTA DE COBERTURA

- ¿Cuál sería el impacto potencial de la incorporación del mepolizumab a la cobertura del sistema de salud argentino en esta indicación clínica?

METODOLOGÍA

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, Cochrane, Epistemonikos, LILACS, BRISA/REDETSA-, CRD (del inglés, Centre for Reviews and Dissemination- University of York), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de ETS, se buscó en: Base de datos internacional para las ETS de INAHTA (su sigla del inglés, International Network of Agencies for Health Technology Assessment), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en agencias como NICE (del inglés, National Institute for Health and Clinical Excellence) del Reino Unido; PBAC (del inglés, The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) de Australia; CADTH (del inglés, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) de Canadá y CONITEC (del portugués, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS) de Brasil.

Se buscó en Pubmed hasta el 25 de noviembre del 2021 con la siguiente estrategia de búsqueda: ("mepolizumab"[Supplementary Concept] AND "Asthma"[MeSH Terms]) AND (meta-analysis[Filter] OR practice guideline[Filter] OR systematic review[Filter])

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

A continuación, se presenta la pregunta de investigación planteada de manera estructurada (PICO):

Población	Pacientes adultos y niños ≥ 6 años, con asma grave eosinofílica no controlada.
Intervención y comparadores	Mepolizumab + cuidado estándar óptimo (uso de corticosteroides inhalados a dosis máximas en combinación con agonistas beta-2 de acción prolongada) + tiotropio, antileucotrienos
Puntos finales relevantes	Cuidado estándar óptimo sin biológicos Benralizumab + cuidado estándar óptimo Dupilumab + cuidado estándar óptimo
Diseño de estudios	Eficacia Exacerbaciones que llevan a hospitalización Tasa anualizadas de exacerbaciones Control del asma (ACQ 5) Calidad de vida (St. George) Función pulmonar (VEF ₁) Necesidad de medicación de rescate Reducción del uso de corticoesteroides orales Seguridad Efectos adversos serios relacionados con el tratamiento
Criterios de exclusión	RS, MA, ECA, estudios observacionales, informes ETS, evaluaciones económicas, GPC, políticas de cobertura.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar resúmenes (<http://qdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>).

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

El análisis de impacto presupuestario (AIP) realizado para el presente informe, se elaboró a partir de un modelo desarrollado en conjunto con los equipos técnicos de CONETEC. Los elementos incluidos en el análisis fueron:

- Población objetivo susceptible de recibir tratamiento.
- Costo monetario del tratamiento y el comparador (se tomó el costo exclusivo de medicamentos sin contemplar variaciones futuras de precios y no fue posible la modelización económica del abordaje de los eventos adversos graves).
- Participación de mercado de mepolizumab, benralizumab y dupilumab en los próximos tres años, estimada a partir de información provista por la industria.
- Análisis de impacto presupuestario expresado en pesos argentinos (AR\$) y en dólares estadounidenses (USD) en un horizonte temporal de 3 años. El tipo de cambio utilizado fue el valor oficial del día 02/12/2021 del BNA.²³
- El precio utilizado para la modelización del impacto presupuestario es el precio de salida de laboratorio (PSL) que representa un descuento del 43% del precio de venta al público (PVP).

El impacto presupuestario del abordaje total de la población objetivo con y sin la incorporación del mepolizumab se comparó con el umbral de alto impacto presupuestario definido para Argentina en la Nota Técnica N° IDB-TN-2286 del Banco Interamericano de Desarrollo (BID), en la cual definen un umbral neto de impacto presupuestario a nivel nacional para Argentina en USD 8.677.566 a dólares de 2016; dicho valor fue actualizado a partir del cálculo de 0,016% del Gasto total en salud obtenido a partir de estimarlo en un 9,4% del PBI del año 2020, resultando un umbral de alto impacto presupuestario de USD 5.854.892.²⁴

Otras variables económicas que se utilizaron para dimensionar la magnitud del impacto presupuestario fueron:

- El valor anualizado de las jubilaciones mínimas: esta variable tomó el valor del haber mínimo jubilatorio publicado por la Administración Nacional de la Seguridad Social (ANSES; Resolución 178/2021, Septiembre 2021)²⁵ que la establece en un monto de AR \$25.922,42, anualizada implica un monto de AR \$336.991,46.
- El gasto en salud per cápita fue estimado a partir de suponer el gasto total en salud en un valor del 9,4% del Producto Bruto Interno (PBI)²⁶ y dividirlo por la población estimada por el INDEC para el 2022. Se tomó el PBI del 2020 publicado por el Banco Mundial en los Indicadores del Desarrollo. Para el Gasto en Salud per cápita del 2022, se dividió el PBI por la población al mismo año estimada por INDEC, resultando en un valor de AR \$80.721,13 para el año 2022.
- Valor del Programa Médico Obligatorio (PMO): Investigadores locales estimaron el valor de las prestaciones que deben otorgar las entidades que brindan cobertura formal en salud al mes de septiembre de 2020 en AR\$ 2.869,42, proyectado a noviembre de 2021 en base a la variación del Índice del Precio al Consumidor (IPC) entre dicho período, resultando así el PMO mensual en \$ 4.651,34 y anualizado en \$55.816,06.

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y

haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-costo-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere en umbral de alto impacto presupuestario. Se tomó el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Riviere y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina, 2021. Disponible en:

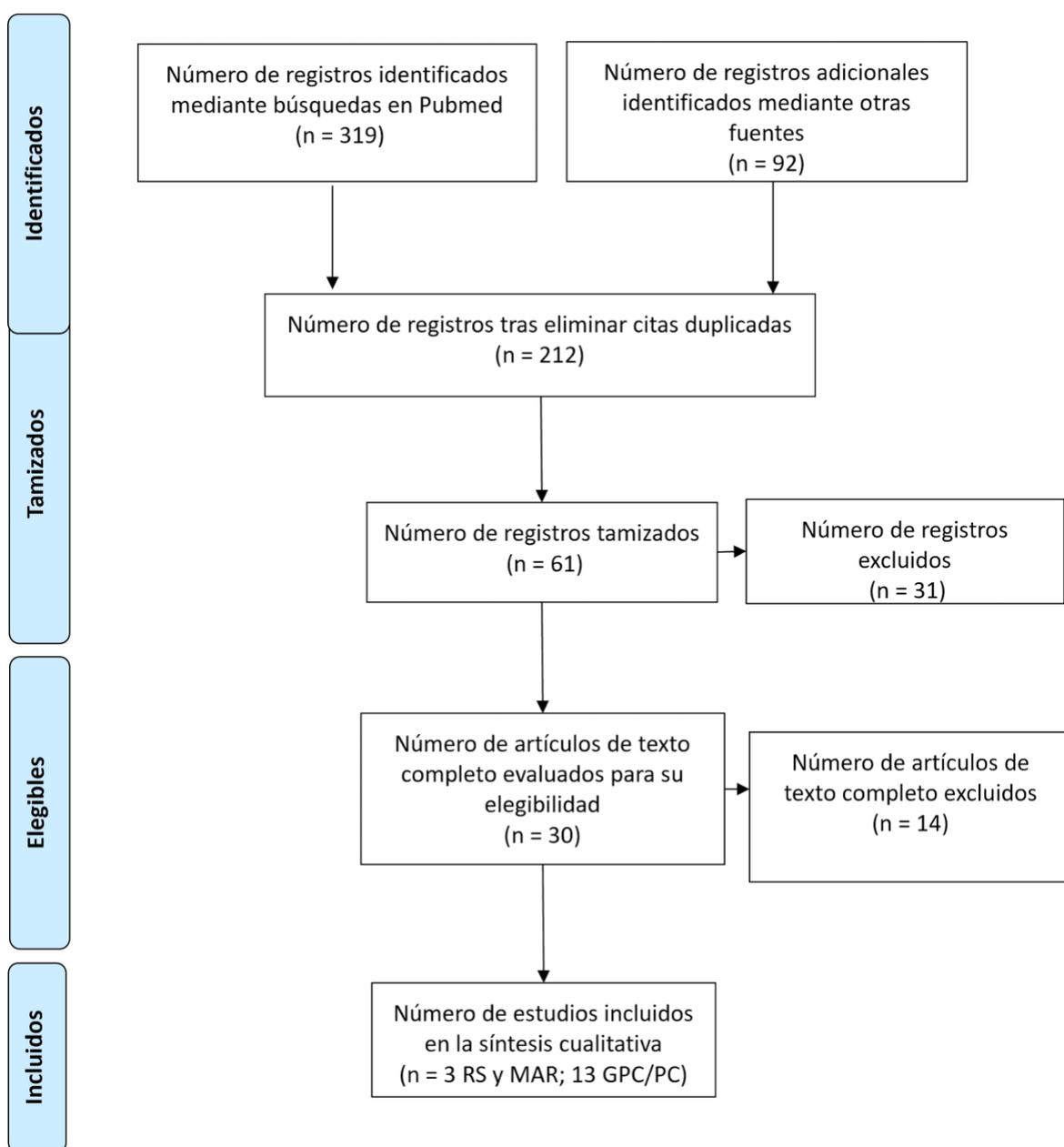
<https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-America-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>). Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (diciembre/2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economaiygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>). Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021).²⁴⁻²⁸

Para la definición de la población objetivo, se tomaron las participaciones de mercado de utilización de la tecnología promedio en tres años, expresadas en el análisis de impacto presupuestario; y para definir el costo total de adquisición del fármaco se tomó el promedio de los tres años para el tratamiento de la población objetivo. Ese monto se lo comparó con el umbral de alto impacto presupuestario y se estimó la reducción sobre el precio de venta al público (PVP) para que la cobertura del tratamiento de esa cantidad de personas no supere dicho umbral. De esta forma se busca que la incorporación de la tecnología sea asequible para todos los financiadores y que se eviten procesos de demanda judicial que son poco beneficiosos para los y las pacientes, de modo que la reducción de precio sugerida permitiría no poner en riesgo financiero a las instituciones que otorgan cobertura.

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA Y CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

A continuación, se presentan los resultados globales de la búsqueda bibliográfica y el flujograma que muestra las distintas instancias de valoración de los artículos identificados, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión definidos a través de los componentes de la pregunta PICO, concluyendo con el número de artículos seleccionados para el contenido del presente informe:



EVIDENCIA CLÍNICA

Se identificaron estudios contra placebo y comparaciones indirectas. Luego de la evaluación de la calidad de los estudios identificados se incluyen en este informe una revisión sistemática (RS), dos metaanálisis en red (MAR) para evaluar la eficacia y seguridad de mepolizumab comparada con placebo y comparaciones indirectas entre los productos biológicos en pacientes con asma grave eosinofílica. Adicionalmente fueron incluidas 7 guías de práctica clínica y 6 políticas de cobertura. No fueron identificados estudios en pacientes menores de 12 años, ni que comparen de manera directa la respuesta a los fármacos biológicos entre sí para el tratamiento de asma grave eosinofílica. En la tabla 1 se resumen las características relevantes de los estudios incluidos.

Tabla 1: características relevantes de los estudios incluidos

Autor y tipo de estudio	ECAs incluidos*	Variables primarias	Nº pacientes Edad (rango)	Mepolizumab 100 mg s.c.	
				Nº pacientes	Duración de tratamiento
Agache y col. ²⁹ RS	MUSCA MENSA SIRIUS	RE VEF1 ACQ 5 EAG	10.474 12 a 81 años	537	24 a 32 semanas
Ramonelly col. ³⁰ MAR	MENSA MUSCA	RE	3089 12 a 81 años	468	12 a 56 semanas
Iftikhar y col. ³¹ MAR	MUSCA MENSA SIRIUS	VEF1 RE ACQ AQLQ	8444 12 a 81 años	537	12 a 56 semanas

RS= rev. sist; MAR=metaanálisis en red; RE= reducción de exacerbaciones; VEF1=Vol espiratorio forzado en 1seg; ACQ=5=cuestionario para control del asma; EAG= efectos adversos graves, AQLQ: cuestionario calidad de vida en asma.

*Considerando los tres ECA relevantes (MENSA, MUSCA, SIRIUS) para el tratamiento del asma eosinofílica

Los 3 ECAs relevantes realizados en pacientes con asma grave eosinofílica incluidos en la RS y MAR analizados en este informe son el MENSA³², el MUSCA³³ y el SIRIUS³⁴. En la tabla 2 se muestran las características más importantes de estos estudios. El riesgo de sesgo de estos trabajos fue bajo para los dominios de selección, realización y detección. Los estudios SIRIUS, MENSA y MUSCA presentan un alto riesgo de sesgo³⁵.

Los 3 ECAs relevantes realizados en pacientes con asma grave eosinofílica incluidos en la RS y MAR analizados en este informe son el MENSA³², el MUSCA³³ y el SIRIUS³⁴. En la tabla 2 se muestran las características más importantes de estos estudios. El riesgo de sesgo de estos trabajos fue bajo para los dominios de selección, realización y detección. El estudio SIRIUS presenta un riesgo alto de sesgo de notificación y los estudios MENSA y MUSCA un alto riesgo de sesgo de desgaste³⁵.

Tabla 2: características relevantes de los ECA SIRIUS, MUSCA y MENSA.

Estudio Año (nombre ECA)	Pacientes (n) edad media (±DS)	Intervención, comparador; desenlace primario; duración de tratamiento	Resultados	
			Eficacia	Seguridad
Bel 2014 (SIRIUS) ³⁴	Asma grave eosinofílica tratada con CO diarios (n = 135) 50 años (16-74)	100 mg SC c/4s (n = 69) durante 24 semanas y/o placebo vs cuidado estándar (CE) 1río: % reducción en CO (2río: reducción de exacerbaciones)	Reducción CO: OR 2,39 (95% IC 1,25-4,56; p=0,008) Exacerbaciones.: 1,44 por año vs. 2,12 por año, P = 0,04)	mepolizumab vs placebo Cefalea y nasofaringitis 83% vs 91% EAG: 1% vs 18%
Chupp 2017 (MUSCA) ³³	Asma grave eosinofílica (n= 551) 49.8 (>12) años	100 mg SC c/4s (n = 274) durante 24 semanas y/o placebo vs CE Cambio medio en score SGRQ 24 semanas (el VEF1 es 2río)	SGRQ total score (ES) cambio del basal: -15,6(1,0) vs -7,9(1,0); diferencia -7,7(95%IC -10,5- -4,9; p < 0,0001 VEF ₁ diferencial entre tratamientos: 120 (IC 95% 47- 192); p=0,001	EA: cefalea mepolizumab 16% vs placebo 21% EAG: mepolizumab 15(5%) vs placebo 22(8%)
Ortega 2014 (MENSA) ³²	Asma grave eosinofílica (n= 576) 51 años (12-81)	100-mg SC c/4s (n = 194) durante 32 semanas y/o placebo vs CE; seguimiento de seguridad: 8 semanas 1río: Exacerbaciones requiriendo Cort. sist.x 3 días en hospital	RR: 53% (C95% de 36-65) SC; p <0,001)	EA similares en tratados y placebo. Los más comunes son nasofaringitis y cefalea

SC = subcutáneo; CO = corticoesteroides orales; Cort.sist. = corticosteroides sistémicos; EA = efectos adversos; EAG = efectos adversos graves; ES = error estándar; SGRQ = ST George Respiratory questionnaire; VEF1 = volumen espiratorio forzado el 1er segundo.

Mepolizumab versus placebo

Agache y cols.²⁹ publicaron en 2020 una RS con MA con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad e impacto económico de mepolizumab, benralizumab, dupilumab y también omalizumab y reslizumab en pacientes de 12 a 75 años (≥ de 6 años para omalizumab) con asma eosinofílica grave. Para los fines de esta RS la población en estudio incluye pacientes con un recuento de eosinófilos en el esputo ≥ 1% o un recuento de eosinófilos en sangre periférica relacionado con el asma de ≥ 150 células/μL, o una fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) ≥ 20 ppb³⁶. Sólo un ECA (MENSA) evaluó como desenlace primario la tasa de exacerbaciones que requieren hospitalización.

Para mepolizumab, 100 mg por vía subcutánea (dosis y vía de administración aprobada por ANMAT) se incluyeron tres ECAs con pacientes ≥ 12 años, con un seguimiento de 24 a 32 semanas comparados con placebo. Mepolizumab redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones frente a placebo (3 ECAs; n=1071; RR 0,49 [IC 95%: 0,38 a 0,66], **alta calidad de evidencia**) y de exacerbaciones que requirieron internación (2 ECAs; RR: 0,3 IC 95% 0,13 – 0,71, **alta calidad de evidencia**).

No hubo eficacia clínicamente significativa del mepolizumab comparado a placebo para controlar el asma, evaluado con el cuestionario ACQ-5 (MCID, por sus siglas en inglés de Minimal Clinically Important Difference: 0,5) (3 ECAs; n=912; MD (diferencia de medias) - 0,43 puntos [IC 95%: -0,56 a -0,31 puntos], **moderada calidad de evidencia**), para la función pulmonar evaluada como la diferencia en ml del VEF1 pre-broncodilatador entre los grupos (3 ECAs; n=1043; diferencia de medias 110,9 ml [IC 95%: 58,91 a 162,89], **moderada calidad de evidencia**), la mejora en la calidad de vida medida a través del puntaje del cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ, su sigla del inglés St. George's Respiratory Questionnaire) (MCID: 4) MD -7,14 (3 ECAs; n=1045; IC 95%; -9,07 a -5,21, **moderada calidad de evidencia**), y para la reducción de la dosis de medicación de rescate requerida (1 ECA; diferencia de medias -0,01 puff/día [IC 95%: -0,35 a 0,15], **alta calidad de evidencia**). Mepolizumab comparado a placebo, redujo el uso de corticoesteroides orales en >50% (RR 1,61; IC95% 1,07-2,41, alta calidad de evidencia)

Con respecto a la seguridad, se encontró una aumentada probabilidad de efectos adversos relacionados con el tratamiento de mepolizumab comparado con placebo (tres ECA; n=1071; RR=1,35 [IC 95%; 1,01 a 1.80], **alta calidad de evidencia**); sin embargo, no fue concluyente para la incidencia de eventos adversos graves (RR 0.98 0,06 to 15,63; **muy baja calidad de evidencia**).

Como conclusión, mepolizumab mostró una reducción estadísticamente significativa de las exacerbaciones que llevan a hospitalizaciones, una probable mejoría en la calidad de vida y un aumento de la incidencia de eventos adversos de cualquier tipo relacionados con el tratamiento frente a placebo. No se obtuvo información de los ECA con respecto a la seguridad a largo plazo, ni en estudios con más de 5 años de seguimiento.

Mepolizumab versus otros medicamentos biológicos

No se encontraron estudios que comparen mepolizumab con dupilumab y benralizumab, ni con otros medicamentos biológicos de manera directa. En el siguiente apartado se describen los resultados de los metaanálisis en red (MAR) identificados.

Un MAR fue publicado en el año 2020 por Ramonell y col.³⁰. El objetivo fue evaluar la eficacia de dupilumab, mepolizumab, benralizumab y reslizumab en disminuir las exacerbaciones en pacientes ≥ 12 años con asma eosinofílica (definida en este metaanálisis como recuento absoluto de eosinófilos ≥ 250 células/ μ L) en tratamiento con dosis medianas-altas de corticoides inhalados y más de una exacerbación en los últimos 6 - 12 meses. Se evaluaron nueve ECA con 3.089 pacientes totales (1.566 pacientes en rama tratamiento y 1.523 en rama placebo). Todos los medicamentos fueron superiores a placebo para disminuir las exacerbaciones por asma. Para benralizumab, dupilumab y mepolizumab los log RR (y su IC 95%) fueron de - 0,52[(- 0,90 a - 0,14) I2 72%], - 1,02[(-1,65 a - 0,39) I2 73%] y - 0,80 [(- 0,98 a - 0,61) I2 0%] respectivamente. A partir de comparaciones indirectas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos evaluados. Basado en la magnitud del efecto, los autores presentan un ranking de tratamientos según el score-p con el siguiente orden: dupilumab, mepolizumab, reslizumab y benralizumab. Cabe destacar que los autores mencionan no haber incluido a omalizumab, ya que ninguno de los ECA publicados de este medicamento, especifican "asma eosinofílica" en sus criterios de inclusión. En los 9 ECA incluidos, para el caso de mepolizumab se citaron dos trabajos (MUSCA y MENSA) con un total de 936 pacientes (30.3% del total de pacientes). Sólo el estudio MENSA evaluó la tasa de exacerbaciones que llevan a hospitalización. El otro ECA solo evaluó calidad de vida. Considerando la alta heterogeneidad observada en las comparaciones de benralizumab y dupilumab con placebo, las conclusiones en estos casos no son definitivas.

En el año 2018 Iftikhar y col. publicaron un MAR con el objetivo de comparar la eficacia de benralizumab, dupilumab, lebrikizumab, mepolizumab, reslizumab y tralokinumab, en

pacientes con asma grave eosinofílica no controlada³¹. Las variables analizadas incluyeron cambios en el VEF1, resultados obtenidos en el cuestionario de control del asma (ACQ), resultados obtenidos en cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ) y tasa de exacerbaciones. Este MAR incluyó 26 ECA (con 4.406 pacientes recibiendo tratamiento y 4.038 asignados a placebo). Los estudios variaron de 12 a 56 semanas de duración. En todos los resultados evaluados, los medicamentos analizados fueron significativamente superiores al placebo excepto tralokinumab. En cuanto a la magnitud del efecto sobre el VEF1, dupilumab seguido por reslizumab y benralizumab mostraron el mayor aumento en el VEF1 en comparación a placebo (0,16 L (IC del 95%: 0,08-0,24), 0,13 L (0,10-0,17) y 0,12 L (0,08-0,17), respectivamente). De la comparación indirecta, no se observaron diferencias significativas entre los distintos medicamentos. Mepolizumab seguido de dupilumab, benralizumab y reslizumab mostraron una reducción significativa en la escala ACQ en comparación con placebo, DM- 0,42 (IC 95%: -0,55 a -0,29), DM - 0,31 (IC 95%: - 0,50 a - 0,12), DM -0,28 (IC 95%: -0,38 a -0,18), DM - 0,26 (IC 95%: - 0,39 a - 0,13), respectivamente. De la comparación indirecta mepolizumab resultó significativamente superior a lebrikizumab DM: - 0,25 (IC 95%- 0,41 a - 0,10) y a tralokinumab DM: - 0,26 (IC 95% - 0,50 a - 0,02). No se observaron otras diferencias significativas entre los tratamientos evaluados. Dupilumab, mepolizumab, benralizumab y reslizumab mostraron el mayor aumento en las puntuaciones de AQLQ, DM 0,30 (IC 95% 0,06 -0,53), DM 0,27 (IC 95% 0,09-0,45), DM 0,26 (IC 95% 0,15-0,37), DM 0,26 (IC 95% 0,10-0,41), respectivamente. De la comparación indirecta, no se observaron diferencias significativas entre estos tratamientos. Todos los fármacos redujeron las tasas anuales de exacerbaciones del asma, pero los resultados fueron sólo significativos para dupilumab y reslizumab comparados a placebo (RR: 0,37 (IC 95% 0,17-0,80) y RR 0,64 (IC 95% 0,53-0,78), respectivamente). En este MAR puede observarse que todos los medicamentos evaluados fueron significativamente superiores al placebo en las variables analizadas. No se observaron diferencias significativas en las comparaciones indirectas entre ellos, salvo para la superioridad de mepolizumab comparado a lebrikizumab y tralokinumab en la reducción de la escala ACQ. Dentro de las limitaciones de este MAR se pueden mencionar la falta de una definición de asma grave eosinofílica “a priori” en todos los estudios, y sobre la evaluación de un desenlace importante como es la tasa de exacerbaciones que requieren hospitalización.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para evaluar la certeza de la evidencia y la magnitud del efecto en el análisis de efectividad, se presentan las tablas de resumen de hallazgos por medio de la metodología GRADE.

Comparación: Mepolizumab vs. Placebo

Población: mayores de 12 años con asma grave eosinofílica

Evaluación de certeza							Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios (n)	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Exacerbaciones que llevan a hospitalización (seguimiento: rango 24 semanas a 32 semanas)										
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Razón de tasas 0.30 (0.13 a 0.71)	7 menos por 100 (de 9 a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Exacerbaciones- tasas anuales de exacerbaciones por asma (seguimiento: rango 24 semanas a 32 semanas)										
3 (1071)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	Razón de tasas 0.49 (0.38 a 0.66)	87 menos por 100 (de 59 a 107 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Control del asma (seguimiento: rango 24 semanas a 32 semanas; evaluado con: cuestionario de control del asma 5 (ACQ 5); Escala de: 0 a 6) ^d										
3 (912)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	-	MD 0.43 (0.56 a 0.31 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Calidad de vida (seguimiento: rango 24 semanas a 32 semanas; evaluado con: cuestionario respiratorio de St. George, la diferencia entre grupos al final del estudio) ^f										
3 (1045)	ensayos aleatorios	Serio ^{a,c}	no es serio	no es serio	no es serio ^f	ninguno	-	MD -7.14 (-9.07 a -5.21)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Función pulmonar (seguimiento: rango 24 semanas a 32 semanas; evaluado con I FEV 1 en ml, antes de iniciar broncodilatador, diferencia entre grupos al final del estudio)										
3 (1043)	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^j	no es serio	ninguno	-	MD 110.9 mL más alto. (58.91 a 162.89 más alto)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

Utilización de medicación de rescate (seguimiento: rango 21 semanas a 24 semanas; evaluado con puff por día) ^k										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio ^k	ninguno	-	MD 0.1 puff/día más (0.35 menos a 0.15 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios relacionados con el tratamiento (seguimiento: 32 semanas)										
1 (385)	ensayos aleatorios	No es serio	no es serio	no es serio	muy serio ⁱ	serio ^h	RR 0.98 (0.06 a 15.63)	0 menos por 1000 (de 5 menos a 77 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

a. Dos de tres estudios tienen riesgo de sesgo por pérdida de seguimiento.

b. Heterogeneidad probablemente no importante.

c. El cuestionario de St. George no es un cuestionario diseñado específico para evaluar paciente con asma

d. 0,5 puntos es la diferencia mínima importante para el Cuestionario de control del asma (puntuación ACQ-5)

e. Reducido porque el efecto de mepolizumab es beneficioso pero el lado superior del IC es menor que la diferencia mínima importante (DMI = 0,5).

f. Una diferencia mayor a -4,0 se consideró el umbral para la DMI para la calidad de vida medida con el Cuestionario Respiratorio de St. George

g. El cuestionario respiratorio de St. George no es un cuestionario específico de una enfermedad para el asma.

h. Hallazgos de sólo un ECA disponible. Degradación debido al sesgo de publicación

i. Muy pocos eventos

j. Reducido porque el FEV1 se considera un desenlace subrogado del control de los síntomas del asma, con una correlación variable con los síntomas del asma.

k. La diferencia mínima importante para el uso de medicación de rescate es -0,81 puff/día

Adaptado de Agache I y col. ²⁹

Resumen de hallazgos sobre la eficacia y seguridad de mepolizumab para el tratamiento de asma grave eosinofílica

Eficacia

- Reduce un 87% las exacerbaciones anuales en comparación al placebo. Sin embargo, sólo disminuye un 7% las exacerbaciones que requieren internación (**evidencia de alta calidad**).
- No hay diferencia significativa en la utilización de medicamentos de rescate comparado a placebo (**evidencia de alta calidad**).
- Mejora el control del asma (sin alcanzar la diferencia mínima relevante), la calidad de vida (evaluada con cuestionario no específico para asma) y la función pulmonar (**evidencia de moderada calidad**).
- No existe evidencia que compare de manera directa la efectividad y seguridad de mepolizumab versus otros comparadores activos como benralizumab y/o dupilumab.
- **Evidencia de baja calidad** (comparaciones indirectas) sugiere que podría no haber diferencias en la reducción del número de exacerbaciones anuales entre ellos.

Seguridad

- No presenta diferencias en efectos adversos graves comparado a placebo (**evidencia de muy baja calidad**).
- No existen estudios de prolongada duración para estimar seguridad a largo plazo.

En las estimaciones indirectas, los MAR analizados no proveen juicios sobre la certeza de las evidencias. La certeza se asume como baja porque las comparaciones son netamente indirectas.

EVIDENCIA ECONÓMICA

Se encontraron los siguientes estudios económicos sobre el uso de mepolizumab en el tratamiento del asma grave eosinofílica:

- Basu y cols 2017. Economic analysis of the phase III MENSA study evaluating mepolizumab for severe asthma with eosinophilic phenotype.³⁷

En este estudio financiado por el laboratorio productor (GlaxoSmithKline) los autores identifican, a partir de los datos de un solo ECA, que la utilización de mepolizumab para los pacientes con asma grave eosinofílica, en adición al tratamiento estándar, se asocia a una disminución no estadísticamente significativa de los costos proyectados de exacerbaciones y la utilización total de recursos sanitarios relacionados con el asma.

- McQueen y cols 2018. Cost-Effectiveness of Biological Asthma Treatments: A Systematic Review and Recommendations for Future Economic Evaluations.³⁸

En este trabajo los autores estudian un set de tratamientos biológicos para el asma moderada a grave persistente. Existen considerables beneficios clínicos, aunque la evidencia de costo efectividad no es concluyente para todos los medicamentos estudiados. Respecto del mepolizumab informan (a partir de un solo ECA) que la relación costo efectividad supera el valor del umbral de alto impacto presupuestario definido en este caso. El valor del mepolizumab fue altamente influenciado por la habilidad de identificar pacientes respondedores y continuar el tratamiento solo en ellos. Los autores mencionan como limitaciones la carencia de estudios que evalúen la eficacia y seguridad del mepolizumab a largo plazo y la imposibilidad de generalizar los resultados obtenidos, teniendo en cuenta la pequeña muestra estudiada.

- García- Mochón y cols 2019. Evaluación económica y análisis de impacto presupuestario de mepolizumab en asma eosinofílica refractaria grave. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.³⁹

Este trabajo analizó el uso de mepolizumab sin compararlo con otros medicamentos biológicos, para la indicación de asma eosinofílica refractaria grave. Los autores concluyen que la introducción progresiva de este medicamento, teniendo en cuenta los precios del país de este estudio, supondría un ahorro para el Sistema Nacional de Salud.

- Bagnasco y cols 2021. Economic impact of mepolizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma, in real life. World Allergy Organization Journal.⁴⁰

En este estudio, los autores describen que el uso de mepolizumab en pacientes con asma grave eosinofílica reporta un beneficio clínico y económico, dada la reducción de la tasa de exacerbaciones y el uso de corticoides orales que se produce al incorporar mepolizumab.

Este trabajo presenta la ventaja de ser un estudio de la vida real, con datos retrospectivos y prospectivos. Su principal limitación es la pequeña muestra de pacientes estudiados.

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se elaboró un análisis de impacto presupuestario (AIP) sobre la utilización de mepolizumab para el abordaje del asma grave eosinofílica, en base a un modelo provisto por los equipos técnicos de CONETEC, con datos extraídos de evaluaciones económicas, otros documentos técnicos, las publicaciones de los ensayos clínicos e información de las estadísticas públicas.

El resultado del AIP queda expresado en pesos argentinos (AR\$) y en dólares estadounidenses (USD) convertidos al tipo de cambio oficial del día 2 de diciembre del 2021. En el modelo se analiza la población objetivo, el costo monetario del tratamiento (medicamentos, aplicación, abordaje de los eventos adversos serios) y la participación de mercado, con un horizonte temporal de 3 años.

Dado que las tecnologías estudiadas en el presente informe son utilizadas en un grupo pequeño de pacientes con un estadio grave de la enfermedad, donde se espera que todos ya tengan tratamiento con corticoides orales e inhalados, no se contempla el costo del tratamiento de soporte. En términos de uso, las tecnologías analizadas no implican costos de aplicación y la modelización del costo del abordaje de los eventos adversos graves no fue posible, por lo cual se limitó a los datos disponibles (principalmente los costos de adquisición).

En primera instancia, se presenta la tabla con la estimación de la población objetivo, incorporando toda la población plausible de recibir mepolizumab en el tratamiento del asma grave eosinofílica, de acuerdo a los datos de prevalencia extraídos de la bibliografía especializada consultada y de mortalidad por asma grave provistos por la Dirección de Estadísticas e Información de la Salud (DEIS); la población objetivo se calculó sobre la base de la población total de Argentina mayor a 6 años² - (ver Tabla N°3).^{40 - 44}

Tabla 3: Parámetros utilizados para el cálculo de la población objetivo

Poblaciones		2022	2023	2024
Población Argentina (1)		46.234.830	46.654.581	47.067.641
Población + 6 años		41.801.529	42.238.926	42.669.974
Población 6 a 9 años		2.998.088	2.989.617	2.979.974
Población 10 a 14 años		3.670.556	3.712.102	3.744.730
Población + 15 años		35.132.885	35.537.207	35.945.270
Prevalencia ajustada de personas con asma				
Prevalencia de asma población 6 a 9 años (2)	16,7%	500.681	499.266	497.656
Prevalencia de asma población 10 a 14 años (2)	6,4%	234.916	237.575	239.663
Población +14 años (3)	6,45%	2.266.071	2.292.150	2.318.470
Mortalidad por asma (CIE J45) (4)		419	423	427
Población con asma		3.001.248	3.028.568	3.055.362
Prevalencia del asma grave (5)	3,70%	111.046	112.057	113.048
Control adecuado del asma (6)	50,0%	55.523	56.029	56.524
Prevalencia asma grave eosinofílica (25%-42%)	32,5%	18.045	18.209	18.370
Total población prevalente con asma grave eosinofílica no controlada		18.045	18.209	18.370
<small>(1) INDEC - (2) Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Mallof y cols 2000 - (3) Prevalencia y características clínicas del asma en adultos jóvenes - (4) Dirección de Estadísticas e Información de la Salud- DEIS - (5) Guía 2021 de la Iniciativa Global para el asma- Reporte completo (Global Initiative for Asthma-GINA) – (6) Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:40–7</small>				

Fuente: Elaboración propia

A continuación, se presenta la tabla que contiene el precio de venta al público (PVP) publicado en el sitio web de Alfabeta⁷, el precio de salida de laboratorio (PSL) que resulta de un descuento del 43% del PVP, la presentación y el costo del tratamiento mensual. Se asumió la utilización de los medicamentos en función de lo propuesto en los ensayos clínicos (ver Tabla N°4):

Tabla 4. Costo de medicamentos

Medicamento	Mepolizumab	Dupilumab	Benralizumab
Nombre comercial	NUCALA*	DUPIXENT	FASENRA*
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Sanofi-Aventis	AstraZeneca
Presentación	100 mg liof.p/inj.	200 mg jga.prell.x 2 300 mg jga.prell.x 2	30 mg iny.x 1 x 1 ml
Dosis ensayo	100 mg SC cada 4 semanas (6 a 11 años: 40 mg SC cada 4 semanas).	400 o 600 mg SC (dosis de carga), seguidos de 200 o 300 mg SC cada 2 semanas.	30 mg SC cada 4 semanas por 3 dosis y luego cada 8 semanas.
PVP	\$ 130.863,87	\$ 278.891,18 \$ 322.274,25	\$ 338.487,94
PSL	\$ 74.592,41	\$ 158.968 \$ 183.696	\$ 192.938,13
-			
Ciclos por año	12	24	7,5
Costo tratamiento mensual	\$ 74.592,41	\$ 317.935,95 \$ 367.392,65	\$ 120.586,33

Fuente: Elaboración propia

Se observa que el mepolizumab presenta el menor costo en relación al tratamiento anual por persona. La modelización de la población objetivo pasible de recibir los medicamentos analizados se construyó a partir de los datos de participación de mercado por parte del laboratorio productor del mepolizumab y una serie de cálculos para adaptar la participación propuesta por el laboratorio a la pregunta PICO de este análisis. En las siguientes tablas se exponen las participaciones de mercado y las respectivas cantidades de personas que serían tratadas con las diferentes tecnologías.

Las participaciones de mercado están estimadas a partir de la extrapolación de datos provistos por la industria que en la información compartida hace un análisis de impacto presupuestario para las opciones de medicamentos biológicos para el tratamiento del asma grave eosinofílica, incluyendo el dupilumab, el benralizumab, el mepolizumab y el omalizumab. Este último medicamento no fue contemplado en este informe ya que se trata de un medicamento con indicación para asma grave alérgica, de modo que no se encontró evidencia de uso del mismo para el abordaje del asma grave eosinofílica.

Se asume que todo paciente con asma grave hace uso intensivo de corticoides orales e inhalatorios, de modo que no se modela el uso de tratamiento de soporte ya que no hay evidencia suficiente para justificar una reducción en el uso de los tratamientos de soporte ante el uso de las alternativas de medicamentos biológicos.

En la siguiente tabla se observa el Escenario 1, que contempla la utilización de benralizumab y dupilumab para el tratamiento de las personas con asma grave eosinofílica:

Tabla 5. Participación de mercado: Escenario 1

Año	2022		2023		2024	
Medicamento	%	Personas	%	Personas	%	Personas
Benralizumab	56,7%	10.226	55,9%	10.176	54,1%	9.930
Dupilumab	43,3%	7.820	44,1%	8.033	45,9%	8.440
Mepolizumab	-	-	-	-	-	-
Total		18.045		18.209		18.370

Fuente: Elaboración propia.

En el segundo escenario (ver Tabla N° 7), se contempla la utilización de mepolizumab y la construcción de las respectivas participaciones se realizó a partir de los datos propuestos por el laboratorio productor.

Tabla 6. Participación de mercado: Escenario 2

Año	2022		2023		2024	
Medicamento	%	Personas	%	Personas	%	Personas
Mepolizumab	53,3%	9.624	52,9%	9.640	54,1%	9.930
Benralizumab	25,0%	4.511	25,0%	4.552	23,0%	4.220
Dupilumab	21,7%	3.910	22,1%	4.017	23,0%	4.220
Total		18.045		18.209		18.370

Fuente: Elaboración propia

El tercer escenario contempla un aumento hipotético del 20% en las participaciones del mepolizumab respecto al escenario 2 y la disminución igualitaria para cada uno de los otros medicamentos (ver Tabla N° 8).

Tabla 7. Escenario 3: Aumento del 20% de la utilización del mepolizumab

Año	2022		2023		2024	
Medicamento	%	Personas	%	Personas	%	Personas
Mepolizumab	64,0%	11.549	63,5%	11.568	64,9%	11.916
Benralizumab	19,7%	3.549	19,7%	3.588	17,6%	3.227
Dupilumab	16,3%	2.947	16,8%	3.053	17,6%	3.227
Total		18.045		18.209		18.370

Fuente: Elaboración propia

Costo en medicamentos según escenario

El modelo se basa en la estimación del impacto presupuestario que genera la incorporación en el uso del mepolizumab y la respectiva reducción del benralizumab y el dupilumab, para el tratamiento de las personas con asma grave eosinofílica. Se basa en el supuesto que toda la población objetivo recibe algún tipo de fármaco en todos los escenarios.

Luego de la estimación de los costos de cada escenario, se calcula el costo total del tratamiento de la población objetivo con las distintas tecnologías analizadas, comparando el costo total con el umbral del alto impacto presupuestario (UAIP) y se propone la reducción de precio necesaria para que la cobertura de tratamiento de toda la población objetivo no supere dicho umbral.

Tabla 8. Costos en medicamentos: Escenario 1

Medicamento	2022	2023	2024	Total 3 años
Benralizumab	\$ 14.796.670.949,54	\$ 14.724.696.985,29	\$ 14.368.959.845,28	\$ 14.796.670.949,54
Dupilumab	\$ 32.153.572.134,42	\$ 33.033.516.345,28	\$ 34.706.837.167,36	\$ 32.153.572.134,42
Total en AR\$	\$ 46.950.243.083,96	\$ 47.758.213.330,57	\$ 49.075.797.012,64	\$ 46.950.243.083,96
Total en dólares	USD 464.394.095,79	USD 472.385.888,53	USD 485.418.368,08	USD 464.394.095,79
Abordaje en UAIP	79,3	80,7	82,9	81,0
*Tipo de cambio oficial vendedor al 02/12/21 BNA - **UAIP / Umbral de alto impacto presupuestario= USD 5.854.892,37 (dólares a octubre 2021)				

Fuente: Elaboración propia

En el Escenario 1, con la población tratada con benralizumab y dupilumab, el costo total en medicamentos, supera en más de 81,0 veces el UAIP.

Tabla 9. Costos en medicamentos: Escenario 2

Medicamento	2022	2023	2024	Total 3 años
Mepolizumab	\$ 8.614.530.630,73	\$ 8.629.026.699,66	\$ 8.888.364.853,31	\$ 8.614.530.630,73
Benralizumab	\$ 6.527.943.065,97	\$ 6.587.364.440,79	\$ 6.106.807.934,24	\$ 6.527.943.065,97
Dupilumab	\$ 16.076.786.067,21	\$ 16.516.758.172,64	\$ 17.353.418.583,68	\$ 16.076.786.067,21
Total en AR\$	\$ 31.219.259.763,92	\$ 31.733.149.313,08	\$ 32.348.591.371,23	\$ 31.219.259.763,92
Total en dólares	USD 308.795.843,36	USD 313.878.826,04	USD 319.966.284,58	USD 308.795.843,36
Abordaje en UAIP	52,7	53,6	54,6	53,7
*Tipo de cambio oficial vendedor al 02/12/21 BNA - **UAIP / Umbral de alto impacto presupuestario= USD 5.854.892,37 (dólares a octubre 2021)				

Fuente: Elaboración propia

En este escenario, la cobertura de toda la población con asma grave eosinofílica que requiera el uso de estos medicamentos supera en promedio 53,7 veces el UAIP.

En la tabla N°11 se detalla el impacto presupuestario de tratar a toda la población objetivo con los medicamentos seleccionados. Dadas las estimaciones realizadas el abordaje farmacológico con medicamentos biológicos implica un alto impacto presupuestario en los dos escenarios, por lo que se sugieren reducciones significativas en los precios para que no se supere el UAIP definido en USD 5.9 millones.

Tabla 10. Escenarios

Escenario sin mepolizumab				
Medicamento	2022	2023	2024	Total 3 años
Benralizumab	\$ 14.796.670.949,54	\$ 14.724.696.985,29	\$ 14.368.959.845,28	\$ 43.890.327.780,11
Dupilumab	\$ 32.153.572.134,42	\$ 33.033.516.345,28	\$ 34.706.837.167,36	\$ 99.893.925.647,06
Total sin mepolizumab	\$ 46.950.243.083,96	\$ 47.758.213.330,57	\$ 49.075.797.012,64	\$ 143.784.253.427,17
Total en dólares	USD 464.394.096	USD 472.385.889	USD 485.418.368	USD 1.422.198.352
Escenario con mepolizumab				
Medicamento	2022	2023	2024	Total 3 años
Mepolizumab	\$ 8.614.530.630,73	\$ 8.629.026.699,66	\$ 8.888.364.853,31	\$ 26.131.922.183,70
Benralizumab	\$ 6.527.943.065,97	\$ 6.587.364.440,79	\$ 6.106.807.934,24	\$ 19.222.115.441,01
Dupilumab	\$ 16.076.786.067,21	\$ 16.516.758.172,64	\$ 17.353.418.583,68	\$ 49.946.962.823,53
Total	\$ 31.219.259.763,92	\$ 31.733.149.313,08	\$ 32.348.591.371,23	\$ 95.301.000.448,23
Total en dólares	USD 308.795.843	USD 313.878.826	USD 319.966.285	USD 942.640.954
*Tipo de cambio oficial vendedor al 02/12/21 BNA				

Fuente: Elaboración propia

Tabla 11. Análisis de impacto presupuestario

	2022	2023	2024	Promedio 3 años
Impacto presupuestario en pesos	-\$ 15.730.983.320,04	-\$ 16.025.064.017,48	-\$ 16.727.205.641,41	-\$ 16.161.084.326,31
Impacto presupuestario en dólares	-USD 155.598.252	-USD 158.507.062	-USD 165.452.083	-USD 159.852.466
Impacto presupuestario por paciente en pesos	-\$ 871.763,82	-\$ 880.050,13	-\$ 910.553,89	-USD 887.456
Impacto presupuestario por paciente en dólares	-USD 8.623	-USD 8.705	-USD 9.006	-USD 8.778

Fuente: Elaboración propia

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

En la siguiente tabla se exponen las GPC y evaluaciones económicas de las principales agencias reguladoras para el uso de mepolizumab en el tratamiento del asma grave eosinofílica. Se detalla el país, la edad mínima de los pacientes para la cual está aprobado su uso, el descuento sugerido sobre el precio reportado para que el tratamiento sea costo-efectivo y observaciones.

País	Edad mínima	Estado de aprobación	Descuento sugerido	Observaciones
EEUU - Institute for Clinical and Economic Review ⁴⁵	12 años	Sí	63-76%	Aceptable en el corto plazo, pero con riesgo presupuestario en el largo plazo.
Canadá - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ⁴⁶	18 años	Sí	80-89%	-
Francia - Haute Autorité de Santé ⁴⁷	6 años	Sí	35% ¹	-
Brasil - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ⁴⁸	18 años	Sí	52%	-
Singapur - Agency for care effectiveness ⁴⁹	12 años	No		Inaceptable costo-efectividad a los precios propuestos por los fabricantes
UK - The National Institute for Health and Care Excellence ⁵⁰	≥ 17 años	Sí	Confidencial	-

¹ Menciona una tasa de reembolso sugerida de 65%

Políticas de Cobertura

En el Reino Unido, el NICE (“The National Institute for Health and Care Excellence”) recomienda el uso de mepolizumab en pacientes adultos (≥ 17 años)⁵⁰

- con un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células por microlitro y al menos 4 exacerbaciones (con necesidad de corticosteroides sistémicos en los 12 meses previos o uso de corticoides orales en una dosis equivalente a prednisolona 5 mg por día durante los últimos 6 meses)
- con un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 400 células por microlitro y con al menos 3 exacerbaciones con necesidad de corticosteroides sistémicos en los 12 meses anteriores.

El Comité Evaluador concluyó que existe evidencia indirecta suficiente que sugiere que mepolizumab tiene eficacia comparable a benralizumab y reslizumab.

En términos económicos, se concluyó que mepolizumab ahorra costos en comparación con benralizumab y reslizumab. Sin embargo, advierten que sólo debe ser indicado si la empresa ofrece descuentos comerciales (que asimismo informan que éstos son confidenciales). El precio de lista de mepolizumab es £ 840 por dosis de 100 mg, lo que equivale a USD 1.115 (Diciembre 2021).

En Canadá, la CADTH (“Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health” en 2016 recomendó el uso de mepolizumab a partir de los 18 años.⁴⁶ El análisis económico arrojó que, comparado con el tratamiento estándar, la relación costo utilidad incremental (ICUR, por sus siglas en inglés) fue de \$ 143.778 por año de vida ganado ajustado por calidad (QALY o AVAC); mientras que la relación costo efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) fue de \$ 22.540 por exacerbación evitada. Al comparar mepolizumab con omalizumab, en pacientes con asma grave eosinofílica y alérgica, se estableció que el primero es más costo-efectivo.

En el caso de Singapur, la “Agency for Care Effectiveness (2020)” concluyó que, con base en la evidencia disponible, no se recomienda incluir el benralizumab y mepolizumab en el Fondo de asistencia de medicamentos (MAF por sus siglas en inglés) para el tratamiento de asma grave eosinofílica debido a su costo-efectividad inaceptable a los precios propuestos por el fabricante.⁴⁹ Se estimó que el impacto anual en los costos sería entre USD 365.142,20 y USD 730.284,40 en el primer año de benralizumab o mepolizumab en el MAF.

En Estados Unidos (EEUU), el “Institute for Clinical and Economic Review (2016)” recomienda mepolizumab a partir de los 12 años. En términos económicos, el incremento en el índice costo-beneficio, que se midió al calcular el QALY adicional, fue de aproximadamente \$386.000 dólares.⁴⁵ El rango de costo por cada QALY que representa un valor “razonable” en los EEUU es de \$50.000- \$150.000 dólares; por lo tanto, el mepolizumab no representa un buen valor por su costo a largo plazo. En este marco, se estimó que aproximadamente 320.000 personas en los EEUU serían elegibles para el tratamiento con el mepolizumab, y que el 10% de todos los pacientes elegibles recibirán el medicamento durante los primeros cinco años después de la aprobación de la FDA. Bajo estas suposiciones, el impacto presupuestario potencial en cinco años sería de \$3.000 millones de dólares, con un impacto promedio anual en el presupuesto de \$596 millones de dólares. Esta cifra no excede el umbral anual del ICER de \$904 millones de dólares del posible impacto presupuestario en el que un medicamento podría limitar el acceso al sistema de salud; debido a ello, se concluye que el mepolizumab no constituye una amenaza sustancial al sistema de salud a corto plazo. Al precio de lista actual, la proporción de los costos adicionales en relación a los beneficios adicionales del mepolizumab exceden en gran medida el rango de \$100.000-\$150.000 dólares por QALY que se usa como punto de referencia para un valor razonable a largo plazo. Es por ello que se requerirían descuentos de precio del 63%-76% del precio de lista actual del mepolizumab. Es decir, que si bien en el corto plazo no representa un riesgo presupuestario, sí lo hará en el largo plazo.

En Francia, las HAS (“Haute Autorité de Santé”) autorizó en 2016 el medicamento para pacientes a partir de los 6 años.⁴⁷ En este marco, la Comisión emitió un dictamen favorable sobre la lista de especialidades reembolsables al asegurado social y en la lista de especialidades utilizadas para colectividades, con una tasa de reembolso sugerida del 65%.

En Brasil el uso de mepolizumab fue establecido para mayores de 18 años.⁴⁸ La “Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS” (CONITEC) resolvió en una primera instancia no aprobar la incorporación de mepolizumab para el tratamiento de pacientes con asma eosinofílica grave. Luego de la consulta pública, se decidió su incorporación. En cuanto

al impacto presupuestario, se estimó un gasto de entre \$22 millones de dólares y \$55 millones de dólares, en cinco años, con la incorporación de mepolizumab. Por su parte, la incorporación de benralizumab costaría desde \$73 millones de dólares a \$180 millones de dólares, en cinco años. Asimismo, se estableció una tasa de descuento sugerida del 52%, lo que lleva al costo anual del tratamiento a \$3943 dólares, en lugar de \$7645 dólares.

Guías de Práctica Clínica

La “Canadian Thoracic Society” (Sociedad Canadiense de Tórax- 2017) concluye que el tratamiento con mepolizumab implica una mejora en la calidad de vida y una reducción de exacerbaciones del asma sin efectos secundarios significativos en pacientes con asma grave eosinofílica. Se recomienda su uso en mayores de 18 años.⁵⁰

La “British Thoracic Society and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)” (Red Escocesa de Directrices Intercolegiales y la Sociedad Torácica Británica- 2019) indicaron que el uso de mepolizumab es recomendable en mayores de 12 años, tras mostrar tasas reducidas de exacerbación del asma en comparación con placebo. Asimismo, no se informaron eventos adversos graves en exceso. No se realizó un análisis de costos.⁵¹

La Sociedad Latinoamericana de Tórax, en un documento publicado en el año 2020, recomienda adicionar un tratamiento anti IL-5 en pacientes con asma grave eosinofílica no controlada.⁵² Asimismo, para el caso de mepolizumab, sugieren como valor de corte de eosinófilos en sangre mayor a 150 células por microlitro. En cuanto al análisis en menores de 12 años, indican que no existe evidencia suficiente.

La “European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline” (Guía de la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Torácica Americana- 2020) concluyen que la terapia con mepolizumab se asocia a una reducción del 50% en la tasa de las exacerbaciones y una reducción del 64% en exacerbaciones que requieren urgencias u hospitalización.⁵³ Por este motivo, se concluye que el mepolizumab es eficaz para reducir la dosis de corticoides orales en el asma dependiente de corticosteroides.

La “Global Initiative for Asthma-GINA” (Iniciativa Global por el Asma- GINA) recomienda en 2021 el uso de este fármaco para mayores de 6 años, como opción complementaria para los pacientes con asma grave eosinofílica no controlada.⁵⁴ La evidencia de mepolizumab en pacientes de 6 a 11 años está limitada a un ensayo clínico pequeño, abierto, no controlado.

El “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE 2021), recomienda el uso del mepolizumab, como terapia complementaria para pacientes adultos (≥ 17 años) que aceptaron y siguieron el plan de tratamiento estándar optimizado, cuyo recuento de eosinófilos en sangre sea ≥ 300 células por microlitro y la persona haya tenido al menos 4 exacerbaciones en el último año, o bien con un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 400 células por microlitro y con al menos 3 exacerbaciones con necesidad de corticosteroides sistémicos en los 12 meses anteriores.⁵⁵

La Guía Española para el Manejo del Asma (2021) recomienda el uso de mepolizumab para pacientes a partir de 18 años con asma grave persistente eosinofílica no controlada ya que demostró disminuir de manera significativa el número de exacerbaciones, así como también la necesidad de glucocorticoides.⁵⁶

Guías de Práctica Clínica (GPC)	País	Año	Recomienda
Sociedad Canadiense de Torax ⁵⁰	Canadá	2017	Si
Red Escocesa de Directrices Intercolegiales y la Sociedad Torácica Británica ⁵¹	Reino Unido	2019	Si
Asociación Latinoamericana de Tórax ⁵²	Latinoamérica	2020	Si
Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Torácica Americana ⁵³	EE.UU.	2020	Si
Iniciativa Global por el Asma (GINA) ⁵⁴	internacional	2021	Si
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁵⁵	Reino Unido	2021	Si
Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) ⁵⁶	España	2021	Si

APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

El formulario web de acceso abierto solo fue contestado por un paciente adulto de más de 18 años con asma grave eosinofílica no controlada, diagnosticada hace 5 años, que recibe mepolizumab. El mismo refirió pertenecer a la Asociación Argentina de Pacientes con Asma, remarcando la importancia de la “dependencia” a los inhaladores por la patología y la mejoría luego de recibir mepolizumab. Con respecto a sus opiniones sobre los desenlaces a evaluar, considera la mejora en la calidad de vida, la reducción de hospitalizaciones por exacerbaciones y del uso de corticoides orales como desenlaces de importancia, dando poca preponderancia a los efectos adversos del tratamiento.

No se contó con la experiencia de pacientes expertos que relataran su experiencia con la patología. Finalmente, los representantes de pacientes participaron en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Participaron miembros de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) completando el formulario A. Ante la consulta mediante el formulario, un profesional con funciones ejecutivas en la sección de enfermedades obstructivas con amplia experiencia en el uso y administración de mepolizumab indicó lo siguiente con respecto a los dominios consultados:

Dentro de los aspectos que más afectan la **calidad de vida** de los pacientes con asma en términos generales son la falta de control sintomático de la enfermedad y el desarrollo de exacerbaciones (las cuales motivan consultas no programadas, visitas de urgencia, riesgo de hospitalizaciones, aumento de la utilización de corticoesteroides sistémicos y otros fármacos y ponen en riesgo la vida de los pacientes). Generan más incertidumbre o temor en los pacientes, en términos generales y considerando todos los niveles de severidad de la afección: el desarrollo o riesgo de desarrollo de exacerbaciones, la presencia de síntomas respiratorios frecuentes y limitantes, la limitación a las actividades cotidianas, el sobre uso de medicación de rescate o de corticoesteroides sistémicos, el impacto laboral/escolar por causa del asma, el compromiso a largo plazo de la enfermedad y el riesgo de muerte por exacerbaciones (crisis) de asma.

Sobre los beneficios y riesgos la opinión es que los pacientes con asma grave con características de inflamación tipo 2 (inflamación eosinofílica de la vía aérea), son el “blanco” específico de esta terapia. Este fármaco sólo podría compararse con otros fármacos biológicos que presenten la misma indicación clínica.

Con respecto a la evidencia que avale el uso de mepolizumab en la indicación evaluada, se citan 3 **estudios epidemiológicos** respecto a prevalencia de asma. Se menciona que la tecnología estudiada se encuentra en fase de comercialización en Argentina desde 2017 a partir de la correspondiente autorización de ANMAT de esa fecha. Se encuentran en desarrollo actualmente en el mundo más de 30 estudios de vida real. Se refiere no contar con Guías de Práctica Clínica nacionales que incluyan a esta medicación. Las utilizadas en nuestro país, son guías internacionales como GINA, GEMA y otras, donde ubican a este tipo de fármaco en el último escalón de la severidad de la enfermedad y solo para ser prescripto por especialistas entrenados en el manejo del asma grave. La duda más común es cuál es el tiempo que debe durar el tratamiento con esta medicación. No existen comparaciones entre fármacos similares con igual indicación.

Acerca de la consulta sobre los **costos**, se menciona que esa es la principal limitación que tienen los tratamientos biológicos para el asma bronquial, siendo ésta una limitación significativa para el uso extendido de estos tratamientos. Se mencionan los costos actuales de los distintos medicamentos biológicos aprobados en Argentina, utilizados en la indicación de asma grave tipo 2, con valores expresados en pesos.

En cuanto a la **organización asistencial**, respondieron que la incorporación de este tratamiento en forma facilitada para los pacientes que lo requieran, luego de una adecuada indicación, redundará en una clara mejoría clínica en los pacientes que hoy padecen esta forma severa de asma bronquial. Utilizando estadísticas internacionales y aplicables a la realidad argentina, calculan que la población de pacientes que podrían beneficiarse con este tratamiento representaría el 5% de los pacientes con diagnóstico de asma (entre 25.000 a 30.000 pacientes en total). Aunque debe aclararse también que no todos estos pacientes deberían ser tratados con fármacos biológicos, debido a condiciones propias del paciente,

como contraindicación, comorbilidades, cuestiones psico-sociales, etc. La magnitud del impacto se podría observar en la disminución de la tasa de exacerbaciones por asma, menor ocupación de camas (unidades de emergencia, sala de internación general y unidades de terapia intensiva), menor impacto socio-económico para el paciente y su familia (por la pérdida de productividad del paciente y sus cuidadores), menores efectos adversos de los corticoesteroides sistémicos (utilizados para tratar las exacerbaciones de asma y relacionados con la producción de eventos adversos serios) y disminución de la incapacidad respiratoria y mortalidad por causa del asma. Finalmente, representantes de la AAMR estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

El grupo de trabajo contacto a miembros de la Dirección de Estadísticas e Información de la Salud, quienes se limitaron a brindar datos de mortalidad por asma grave del año 2020. La Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles colaboró con la definición de la pregunta de investigación y la priorización de desenlaces relevantes. Finalmente, integrantes de la Dirección estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se concretó la participación de representantes del laboratorio Merck que realizaron su exposición ante la Mesa Técnica (24 de noviembre de 2021) para los representantes del laboratorio GlaxoSmithKline, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como el contacto con el Grupo de Trabajo.

CONCLUSIONES

Con respecto a la **eficacia**, de mepolizumab comparado con placebo:

- Disminuye un 7% las exacerbaciones que requieren internación (evidencia de alta calidad)
- No disminuye la utilización de medicación de rescate (evidencia de alta calidad)
- Probablemente mejora el control del asma (sin alcanzar la diferencia mínima relevante), la calidad de vida (evaluada con cuestionario no específico para asma) y la función pulmonar (evidencia de moderada calidad)

Con respecto a la eficacia, de mepolizumab comparado a otros biológicos:

- No existe evidencia que compare de manera directa la efectividad y seguridad de mepolizumab versus otros comparadores activos como benralizumab y/o dupilumab.
- Evidencia de baja calidad (comparaciones indirectas) sugiere que podría no haber diferencias en la reducción del número de exacerbaciones anuales entre ellos .

Con respecto a su **seguridad** el efecto es muy incierto y se carece de estudios de larga duración (evidencia de muy baja calidad):

- No existen comparaciones directas de mepolizumab con otros biológicos
- No existen ECAs que evalúen niños ≤ 12 años de edad.

Con respecto al **impacto económico**:

- El costo anual de tratamiento por paciente del mepolizumab es el menor de los 3 medicamentos estudiados. El costo anual de tratamiento por paciente con mepolizumab es un 38,1% menor que con benralizumab y un 78,2% menor que con dupilumab.
- El costo farmacológico del tratamiento anual de toda la población con asma grave eosinofílica supera el umbral de alto impacto presupuestario en 81 veces sin la introducción del mepolizumab y en 53,7 veces en el escenario con utilización del mismo.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor. Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 12 representantes para la tecnología en la población evaluada. Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Mepolizumab sumado a cuidado estándar en mayores de seis años con asma grave eosinofílica no controlada en comparación con cuidado estándar	Mepolizumab sumado a cuidado estándar en mayores de seis años con asma grave eosinofílica no controlada en comparación con benralizumab o dupilumab
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	MODERADA	BAJA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	PEQUEÑO	PEQUEÑO
MAGNITUD DEL RIESGO	PEQUEÑO	INSIGNIFICANTE
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO	AHORRO MODERADO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE INTERVENCIÓN
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE AUMENTA LA INEQUIDAD	PROBABLEMENTE AUMENTA LA INEQUIDAD
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO	SIN IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Certeza de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la calidad evidencia global para mepolizumab sumado a cuidado estándar en mayores de seis años con asma grave eosinofílica no controlada en comparación con cuidado estándar, como MODERADA.

Mientras que en comparación con benralizumab o dupilumab en la misma población, la misma fue clasificada como BAJA.

La evidencia incluida proviene de ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlado con placebo sumado al cuidado estándar en personas mayores de doce años de edad. Esto último, sumado a la certeza que brinda la comparación indirecta entre biológicos, añade incertidumbre para la valoración global especialmente sobre la población de seis a once años de edad.

Magnitud del beneficio y riesgo

Para la comparación de mepolizumab y cuidado estándar para el tratamiento de personas mayores de seis años con asma grave eosinofílica no controlada, y en base a la clasificación propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania, la Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio global y los riesgos como de INSIGNIFICANTE a PEQUEÑO.

El cuerpo de la evidencia incluida reportó mejoras importantes para la tasa anualizada de exacerbaciones graves al mediano plazo respecto al cuidado estándar, mientras que se observaron cambios menores para la reducción de las exacerbaciones que llevan a la hospitalización, mejoras para control del asma o calidad de vida, y no se observaron cambios para la utilización de medicación de rescate respecto al estado basal. Respecto a los eventos adversos serios, no se puede concluir que mepolizumab incremente o reduzca la incidencia de estos eventos. La evidencia indirecta relevada no muestra diferencias importantes entre los biológicos para ninguno de los desenlaces estudiados.

Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de BAJA conllevando a un GASTO EXTENSO la incorporación mepolizumab frente al cuidado estándar que FAVORECE PROBABLEMENTE AL COMPARADOR, y de AHORRO MODERADO frente a otros biológicos que FAVORECE PROBABLEMENTE A LA INTERVENCIÓN.

Para la comparación Mepolizumab sumado a cuidado estándar en mayores de seis años con asma grave eosinofílica no controlada en comparación con benralizumab o dupilumab, el ahorro fue clasificado como MODERADO debido solamente al menor precio de venta al público del mepolizumab incluido en el análisis.

Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, concluyó que la incorporación de mepolizumab en mayores de seis años con asma grave eosinofílica no controlada PROBABLEMENTE AUMENTE LA INEQUIDAD.

Según la evidencia presentada, los beneficios mostrados en los desenlaces priorizados y sus costos de adquisición, se estima que la inclusión de esta tecnología podría aumentar la inequidad entre quienes podrían tener acceso y quienes no, para estas comparaciones en la población evaluada.

Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en 2015, especialmente las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina, probablemente estas tecnologías colaboren con alcanzar dichas metas. Sin embargo, el impacto en la salud pública se clasificó desde SIN IMPACTO a IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO. Los aspectos que se tuvieron en cuenta para esta votación, son los beneficios clínicos pequeños sobre los desenlaces priorizados y la costo oportunidad estimada según las comparaciones en la población evaluada.

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final. Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

La evidencia directa relevada para mepolizumab es frente a placebo sumado al cuidado estándar en mayores de doce años con asma grave eosinofílica no controlada en comparación con cuidado estándar. Sin embargo, en Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, como otras las regulaciones de los países relevados, han extendido la autorización de comercialización en mayores de 6 años.

Los personas con asma grave eosinofílica no controlada disponen, según las recomendaciones relevadas, de los tratamientos biológicos mencionados; sin embargo, la utilización de estos fármacos mostró beneficios clínicos clasificados como pequeños. Es por este motivo que la incorporación de la tecnología no tendría impacto sobre la equidad y la salud pública según la matriz de CONETEC. También, al precio utilizado en esta evaluación, la inclusión de mepolizumab frente al cuidado estándar podría impactar negativamente por su costo oportunidad desfavorable, aunque generaría ahorros moderados en caso compararlo con otros fármacos biológicos.

En base al modelo de impacto presupuestario realizado para este informe, que contempla el uso de mepolizumab en el 53% de la población objetivo y la disponibilidad de benralizumab y dupilumab, la implementación de mepolizumab implicaría reducir el gasto sanitario según los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- Se disminuiría 0,43% el gasto sanitario global (calculado como el 0,016% del PBI del 2020) y asumiendo que toda la población ya recibe el tratamiento completo para el abordaje de la patología.
- Esto sería equivalente a poder de cubrir el gasto anual en salud de 200.209 personas más, asumiéndolo en ARS 80.721,13.
- A nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a poder destinar los recursos ahorrados para cubrir el gasto anual de salud de 22 personas adicionales.
- Su incorporación, en caso de representar ahorros para el sistema en su conjunto, representa la cobertura de 47.957 jubilaciones mínimas anuales, estimadas en ARS 336.991,46 cada una de ellas.

En el marco actual, la CONETEC recomienda una NO CUBRIR para mepolizumab en mayores de seis años con asma grave eosinofílica no controlada.

Consulta Pública

Se recibieron siete aportes a través de los Formularios web luego de la publicación del informe preliminar durante el periodo Consulta Pública, correspondientes a un colaborador de una asociación de pacientes de asma, un profesional especialista de la Universidad Nacional de Buenos Aires, la presidenta de la Fundación Grupo Asma del Noroeste Argentino (GANO), el presidente de Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, el director de la Sección Inmunología y Enfermedades Obstructivas en la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, representantes de GlaxoSmithKline y la dirección médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales.

Todos los aportes recibidos coincidieron respecto inquietudes sobre la pregunta de investigación, sobre la priorización de los desenlaces evaluados, y hubo comentarios sobre las diferencias fisiopatológicas entre población pediátrica y adulta. Respecto a la metodología, se hicieron comentarios sobre la valoración en la certeza de la evidencia para los estudios incluidos y sobre las variables incluidas en el análisis de impacto presupuestario. Finalmente, sobre las conclusiones de las Mesas Técnicas se recibieron aportes sobre el impacto en la equidad.

El documento final añadió detalles sobre los desenlaces priorizados, la valoración en la certeza de las comparaciones indirectas halladas, y los estudios de seguimiento. También, se realizaron enmiendas sobre las políticas de cobertura de Brasil y sobre el Análisis de Impacto Presupuestario, actualizando su valor en relación con los umbrales utilizados. El

informe final fue publicado sin modificaciones respecto al informe preliminar para el marco de valor de la CONETEC.

REFERENCIAS

1. Laspiur S; Valenti L, Calabrese A, et al. Protocolo de Orientación para el diagnóstico y manejo del asma en adultos. Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Respiratorias Crónicas. Ministerio de Salud de la Nación, 2015. [Internet]. Disponible en: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento166.pdf>
2. Arias S, Neffen H, Bossio J, Calabrese C, Videla A, Armando G, et al. Prevalencia y características clínicas del asma en adultos jóvenes en zonas urbanas de Argentina. *Arch Bronconeumol* 2018;54(3):134–139.
3. Arias S. Primera Encuesta de Prevalencia de Asma en población de 20 a 44 años en Argentina. Ministerio de Salud de Nación. 2015.
4. Pazmiño F, Navarrete-Jiménez M. Mecanismos inmunológicos implicados en la patología del asma alérgica. *Rev. Fac. Med* 2014; 62(2): 265-277.
5. Álvarez Caro, García González M. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. *Pediatr Integral* 2021; 2021; XXV (2): 56 – 66
6. García de la Rubia S, Pérez Sánchez S. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. *Pediatr Integral* 2016; XX(2): 90-3
7. GINA 2021. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. [Internet]. Disponible en: www.GINAAsthma.org.
8. Guida G; Antonelli A. Eosinophilic Phenotype: The Lesson from Research Models to Severe Asthma. *Cells of the Immune System*. Ed. O. Fuchs and S. Shamsadin Athari London, 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/71836#B4>
9. Gonzalez C. Asma Grave. *Medicina (Buenos Aires)* 2016; 76: 19-24.10.
10. Lai C, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64:476-83
11. Larsson K, Stallberg B, Lisspers K, Telg G, Johansson G, Thuresson M, et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR). *Respir Res* 2018; 19(1):12.
12. Mincheva R, Ekerljung L, Bossios A, Lundback B, Lotvall J. High prevalence of severe asthma in a large random population study. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:2256–64.
13. Parisi C, Zunino S, Las Heras M, Orazi L, Bustamante L, Juszkiewicz E, et al. Epidemiología del asma en adultos. Una visión introspectiva. *Rev Alerg Mex* 2020;67(4):397-400
14. Andréanne Côté, Krystelle Godbout, Louis-Philippe Boulet. The Management of Severe Asthma in 2020. *Biochemical Pharmacology* 2020; 179: 114112.
15. Nagasaki T, Sato K, Kume N, Oguma T, Sunadome H, Ito I, et al. The prevalence and disease burden of severe eosinophilic asthma in Japan. *Journal of Asthma* 2019; 56(11): 1147-1158,
16. Athanazio R, Stelmach R, Antila M, Machado A, Arruda L, Neto A, et al. Cross-sectional, observational study to estimate the prevalence of the eosinophilic phenotype for Brazilian patients with severe asthma: the BRAEOS study. *European Respiratory Journal* 2020; 56 (suppl 64) 205.
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-373.
18. Neffen H, Vidaurreta S, Balanzat A, De Gennaro M, Giubergia V, Maspero J. Asma de difícil control en niños y adolescentes estrategias diagnóstico-terapéuticas. *Medicina (Buenos Aires)* 2012; 72: 403-413.
19. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Nucala. EMA/CHMP/672504/2015 rev. 1. 2015. [Internet] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. U.S FDA. Mepolizumab. 2015. [Internet]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125526>.
21. EMA. Nucala, Mepolizumab. [Internet]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala#authorisation-details-section> EMEA/H/C/003860
22. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 1207/18. DI-2020-2619-APN-ANMAT. 2018. [Internet]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2018/Dispo_MSYSYS_1207-18.pdf.
23. Banco Nación de la República Argentina. Cotización de divisas. [Internet]. Fecha de consulta: 03/12/21. Disponible en <https://www.bna.com.ar/Personas>

24. Pichon-Riviere A, Soto NC, Augustovski FA, García Martí S, Sampietro-Colom L. Evaluación de tecnologías sanitarias para la toma de decisiones en Latinoamérica: principios de buenas prácticas. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:1-8.
25. Administración Nacional de la Seguridad Social (ANSES). Boletín Oficial de la República Argentina. Resolución 178/2021. [Internet]. Fecha de consulta: 04/12/21. Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/248681/20210827>
26. de la Puente C, de los Reyes L. ¿Cuánto gasta argentina en salud? Noviembre 2019. [Internet]. Fecha de consulta 01/12/2021. Disponible en https://economyygestiondelasaludfinance.files.wordpress.com/2021/02/informe_gasto_en_salud_2017.pdf Published online 2019:25
27. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). República Argentina. [Internet]. Fecha de consulta 05/12/21. Disponible en <https://www.indec.gob.ar/>
28. Banco Central de la República Argentina. Relevamiento de Expectativas de Mercado (REM-BCRA). Noviembre del 2021. [Internet]. Fecha de consulta: 06/12/21. Disponible en <http://www.bcra.gob.ar/Pdfs/PublicacionesEstadisticas/REM211130%20Resultados%20web.pdf>
29. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020; 75(5):1023-1042.
30. Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung* 2020;198(1):95-103.
31. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung* 2018; 196(5):517-530.
32. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1198-207.
33. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(5):390-400.
34. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1189-97.
35. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1023-1042. Suplemento: all14221-sup-0001-Supinfo.docx
36. Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy* 2014;7:53-65.
37. Basu A, Dalal A, Canonica GW, Forshag M, Yancey SW, Nagar S, et al. Economic analysis of the phase III MENSA study evaluating mepolizumab for severe asthma with eosinophilic phenotype. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017; 17(2):121-131.
38. McQueen RB, Sheehan DN, Whittington MD, van Boven JFM, Campbell JD. Cost-Effectiveness of Biological Asthma Treatments: A Systematic Review and Recommendations for Future Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics* 2018; 36(8):957-971.
39. García-Mochón L, Gil-Sierra MD, Alegre-Del Rey EJ, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Economic evaluation and budgetary burden of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma. *Farm Hosp* 2019;43(6):187-193.
40. Bagnasco D, Povero M, Pradelli L, Brussino L, Rolla G, Caminati M, et al. Economic impact of mepolizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma, in real life. *World Allergy Organ J* 2021; 14(2):100509.
41. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(6):439-44.
42. Dirección de Estadísticas e Información de la Salud- DEIS. Consulta sobre datos 2020.
43. INDEC. Estimaciones y proyecciones de población. Total del país. 2010-2040. [Internet]. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>
44. Catálogo de precios de medicamentos on-line Alfabeta. [Internet]. Disponible en: www.alfabeta.net
45. Institute for clinical and economic review. Un vistazo al Mepolizumab. Para el tratamiento del asma eosinofílica severa. 2016. [Internet]. Disponible en: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/CTAF_Mepolizumab_RAAG_Spanish_11717.pdf
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDR pharmacoeconomic review report for Nucala. Common drug review, Pharmacoeconomic Review Report. 2016. [Internet]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0461_Nucala_PE_Report_e.pdf
47. Haute Autorité de Santé. Mépolisumabe. Commission de la Transparence. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. 2016. [Internet]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984067/en/nucala-mepolizumab

48. Conitec - Ministério da saúde. Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais. 2021. [Internet]. Disponible en: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210317_Relatorio_CP_17_benralizumabe_mepolizumabe_asma_grave.pdf
49. Agency for care effectiveness. Benralizumab, mepolizumab and omalizumab for treating severe asthma. Technology Guidance from the MOH Drug Advisory Committee. 2020. [Internet]. Disponible en: [https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/drug-guidances/benralizumab-mepolizumab-and-omalizumab-for-treating-severe-asthma-\(1-sept-2020\).pdf](https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/drug-guidances/benralizumab-mepolizumab-and-omalizumab-for-treating-severe-asthma-(1-sept-2020).pdf)
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma. 2021. [Internet]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta671>
51. FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, Ducharme FM, Delle SD, Ramsey C, et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Can J Respir Crit Care, Sleep Med.* 2017;1(4):199-221.
52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. 2019. [Internet]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/sign-158-british-guideline-on-the-management-of-asthma>
53. ALAT. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana en Asma Grave. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://alatorax.org/es/departamentos/asma/guias>
54. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55(1):1900588.
55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma overview. 2021. [Internet]. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/asthma>.
56. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Versión 5.1. 2021. [Internet]. Disponible en: www.gemasma.com

Anexo I. Escalas de valoración de síntomas y calidad de vida en asma grave

A. Cuestionario de control del asma ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire 6*).

Sociedad Española de Inmunología clínica alergología y asma pediátrica (SEICAP). ACQ:
Cuestionario de control de asma.

http://www.seicap.es/documentos/archivos/Z4D_wseicapacquestionario.pdf. Published 2021.

Este cuestionario consta de 6 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Se suman los puntos y se divide entre 5. Según el resultado:

Menos o igual a 0,75: Control adecuado del asma. De 0,75 a 1,50: Asma parcialmente controlada Más de 1,50: Control inadecuado del asma 1.

PREGUNTAS	RESPUESTAS
1-En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?	0: Nunca 1: Casi nunca 2: Unas pocas veces 3: Varias veces 4: Muchas veces 5: Muchísimas veces 6 : Incapaz de dormir, debido al asma
2-En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana?	0: No tuvo síntomas 1: Síntomas muy ligeros 2: Síntomas ligeros 3: Síntomas moderados 4: Síntomas bastante graves 5: Síntomas graves 6 : Síntomas muy graves
3-En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?	0: Nada limitado 1: Muy poco limitado 2: Poco limitado 3: Moderadamente limitado 4: Muy limitado 5: Extremadamente limitado 6 : Totalmente limitado
4-En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma	0: Nada en absoluto 1: Muy poco 2: Un poco

	<p>3: Moderadamente</p> <p>4: Bastante</p> <p>5: Mucho</p> <p>6 : Muchísimo</p>
<p>5-En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho?</p>	<p>0: Nunca</p> <p>1: Casi nunca</p> <p>2: Poco tiempo</p> <p>3: Parte del tiempo</p> <p>4: Mucho tiempo</p> <p>5: Casi siempre</p> <p>6 : Siempre</p>
<p>6- En promedio, durante la última semana ¿cuántas inhalaciones de la medicación que usa para aliviar rápidamente los síntomas (Ventolina®, Trasma® o Batoasma®) utilizó al día?</p>	<p>0: Ninguna</p> <p>1: 1-2 inhalaciones la mayoría de los días</p> <p>2: 3-4 inhalaciones la mayoría de los días</p> <p>3: 5-8 inhalaciones la mayoría de los días</p> <p>4: 9-12 inhalaciones la mayoría de los días</p> <p>5: 13-16 inhalaciones la mayoría de los días</p> <p>6 : 13-16 inhalaciones la mayoría de los días</p>

B. Test de control del asma. Cuestionario ACT (Asthma Control Test). Sociedad Española de Inmunología clínica alergología y asma pediátrica (SEICAP). ACQ: Cuestionario de control de asma. http://www.seicap.es/documentos/archivos/Z4D_wseicapacqquestionario.pdf. Published 2021.

Este test sirve para valorar el control del asma. Marque con un círculo el valor de cada respuesta.

Sume los cinco valores.

Resultado:

Total de 25: Control total del asma

De 20 a 24: Buen control del asma

23 o menos: Asma no controlada

PREGUNTAS	RESPUESTAS
A. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le impidió el asma llevar a cabo sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar?	1. Siempre 2. Casi siempre 3. Algunas veces 4. Pocas veces 5. Nunca
B. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido que le faltaba el aire?	1. Más de una al día 2. Una vez al día 3. De tres a seis veces por semana 4. Una o dos veces por semana 5. Nunca
C. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le despertaron por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana los síntomas de asma (sibilancias/pitos, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho)?	1. cuatro noches o más por semana 2. De dos a tres noches por semana 3. Una vez por semana 4. Una o dos veces 5. Nunca
D. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ejemplo, salbutamol, Ventolín,...)?	1. Tres veces o más al día 2. Una o dos veces al día 3. dos o tres veces por semana

	4. Una vez por semana o menos
	5. Nunca
E. ¿Cómo calificaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?	1. Nada controlada
	2. Mal controlada
	3. Algo controlada
	4. Bien controlada
	5. Totalmente controlada

C. Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma. AQLQ (*Asthma Quality of Life*

Questionnaire). Sanjuà C, Alonso J, Sanchís J, et al. Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma: la versión española del Asthma Quality of Life Questionnaire. Arch Bronconeumol. 1995;31(5):219-226. doi:10.1016/S0300-2896(15)30927-3

Preguntas:

1. Por favor, indique hasta qué punto el asma le ha limitado para (actividad 1) durante las últimas 2 semanas, escogiendo una de las opciones siguientes (tarjeta verde).
2. Por favor, indique hasta qué punto el asma le ha limitado para (actividad 2) durante las últimas 2 semanas (tarjeta verde).
3. Por favor, indique hasta qué punto el asma le ha limitado para (actividad 3) durante las últimas 2 semanas (tarjeta verde).
4. Por favor, indique hasta qué punto el asma le ha limitado para (actividad 4) durante las últimas 2 semanas (tarjeta verde).
5. Por favor, indique hasta qué punto el asma le ha limitado para (actividad 5) durante las últimas 2 semanas (tarjeta verde).
6. ¿Cuánto malestar o agobio ha sentido debido a opresión en el pecho durante las últimas 2 semanas? (tarjeta roja).
7. En general, ¿cuánto tiempo durante las últimas 2 semanas se ha sentido preocupado por tener asma? (tarjeta azul).
8. ¿Con qué frecuencia durante las últimas 2 semanas notó que le faltaba el aire debido al asma? (tarjeta azul).
9. ¿Con qué frecuencia durante las últimas 2 semanas tuvo síntomas de asma por haber estado expuesto al humo de tabaco? (tarjeta azul).
10. ¿Con qué frecuencia durante las últimas 2 semanas sintió silbidos o pitos en el pecho? (tarjeta azul).

11. ¿Con qué frecuencia durante las últimas 2 semanas sintió que tenía que evitar una situación o dejar de ir a un sitio debido al humo de tabaco? (tarjeta azul).

12. ¿Cuánto malestar o agobio ha sentido en las últimas 2 semanas debido a la tos? (tarjeta roja).

13. En general, ¿con qué frecuencia durante las últimas 2 semanas se sintió frustrado o irritado debido al asma? (tarjeta azul).

14. ¿Con qué frecuencia durante las últimas 2 semanas notó ahogo? (tarjeta azul).

15. ¿Con qué frecuencia durante las últimas 2 semanas se sintió preocupado por tener que tomar medicación debido al asma? (tarjeta azul).

16. ¿Con qué frecuencia durante las últimas 2 semanas sintió la necesidad de carraspear o aclararse la garganta? (tarjeta azul).

Hoja de actividades:

1. Ir en bicicleta	8. Darse prisa.	15. Hacer su trabajo.	22. Subir escaleras corriendo o correr cuesta arriba.
2. Lavar el coche.	9. Reír.	16. Hacer la compra.	23. Cocinar.
3. Bailar.	10. Fregar el suelo.	17. Cantar.	24. Visitar a amigos o familiares.
4. Hacer bricolaje.	11. Cortar el césped.	18. Hacer su vida social normal (salir, etc.).	25. Pasear.
5. Hacer las tareas del hogar.	12. Jugar con animales domésticos.	19. Tener relaciones sexuales.	26. Subir escaleras o una cuesta (sin correr).
6. Trabajar en el jardín o en el huerto.	13. Jugar con niños.	20. Dormir.	27. Jugar a la petanca o a los bolos.
7. Correr, hacer ejercicio, o hacer footing.	14. Hacer deporte.	21. Hablar.	28. Conducir.

Tarjetas:

TARJETAS	RESPUESTAS
Tarjeta azul	<ol style="list-style-type: none"> 1. Siempre. 2. Casi siempre. 3. Gran parte del tiempo. 4. Parte del tiempo. 5. Poco tiempo. 6. Casi nunca. 7. Nunca.
Tarjeta roja	<ol style="list-style-type: none"> 1. Muchísimo malestar o agobio. 2. Mucho malestar o agobio. 3. Bastante malestar o agobio. 4. Moderado malestar o agobio. 5. Algo de malestar o agobio. 6. Muy poco malestar o agobio. 7. Nada de malestar o agobio.
Tarjeta Amarilla	<ol style="list-style-type: none"> 1. La mayoría de actividades o cosas (no pude hacer casi ninguna). 2. Muchas. 3. Algunas (no pude hacer varias cosas). 4. Pocas. 5. Muy pocas (no pude hacer muy pocas cosas). 6. Casi ninguna. 7. Ninguna (pude hacer todas las cosas que quería).
Tarjeta Verde	<ol style="list-style-type: none"> 1. Totalmente limitado. No pude hacer ninguna actividad. 2. Extremadamente limitado. 3. Muy limitado. 4. Moderadamente limitado. 5. Algo limitado. 6. Poco limitado. 7. Nada limitado.

Tabla 5. Evaluación de respuesta a anticuerpos monoclonales en tratamiento de asma.

Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch.* 2020;2(3):158-174. doi:<https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.005>

	EXACERBACIONES *	ACT	VEF ₁	CORTICOIDES SISTÉMICOS
No Respuesta	Igual o aumento	Aumento < 3 puntos	Aumento < 10% y 100ml	Disminución de < 50%
Respuesta Parcial	Reducción <50% o >= 2 exacerbaciones graves en 12 meses	Aumento < 3 puntos o puntuación total < 20	Aumento > 10% y 100ml o VEF1 <80%	Disminución de dosis >50%, sin retirada de corticoides sistémicos
Control	<= 1 exacerbación grave en los últimos 12 meses	Puntuación total >= 20 puntos	VEF1 <80%	Retirada de corticoides sistémicos
Respuesta Completa	Sin exacerbaciones en los últimos 12 meses	Puntuación total >= 20 puntos	VEF1 >=80%	Retirada de corticoides sistémicos

ACT: Test de control de asma; FEV1: volumen espirado forzado en el primer segundo. * Considerar el número de exacerbaciones previas.