INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-486/V1/03112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) para el tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS), un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA)

Fecha de publicación: 03 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 4
3.- Discusión 5
4.- Conclusión 12
5.- Grupo de expertos 13
6.- Referencias 14

1.- Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología respiratoria caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo, que generalmente es progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas nocivas o gases. Esta enfermedad incluye condiciones como la bronquitis crónica y el enfisema, y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (1,2,3).

La EPOC es el resultado de la interacción entre los genes y el entorno a lo largo de la vida del individuo. Estas interacciones pueden dañar los pulmones y alterar sus procesos normales de desarrollo y envejecimiento (4).

Las principales causas ambientales de EPOC son el tabaquismo y la inhalación de partículas tóxicas y gases de la contaminación del aire, tanto en interiores como en exteriores. Otros factores, como el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento acelerado de los pulmones, también pueden contribuir (5,6).

El factor de riesgo genético más relevante, aunque raro, para la EPOC son las mutaciones en el gen SERPINA1, que provocan deficiencia de alfa-1 antitripsina. Otras variantes genéticas también se han asociado con una función pulmonar reducida y un mayor riesgo de EPOC, aunque su efecto individual es pequeño (7,8).

La presencia de obstrucción del flujo de aire no completamente reversible (FEV1/FVC < 0,7 post-broncodilatador) medida por espirometría confirma el diagnóstico de EPOC. Sin embargo, algunos individuos pueden presentar lesiones pulmonares estructurales (por ejemplo, enfisema) y/o anormalidades fisiológicas (incluyendo FEV1 bajo, atrapamiento de aire, hiperinsuflación, capacidad de difusión pulmonar reducida y/o disminución rápida de FEV1) sin obstrucción del flujo de aire (FEV1/FVC ≥ 0,7 post-broncodilatador). A estos sujetos se les etiqueta como 'Pre-EPOC' (9).

Los síntomas principales de la EPOC incluyen disnea (dificultad para respirar), tos crónica y producción de esputo. La fisiopatología se caracteriza por una inflamación crónica que causa un estrechamiento y destrucción de bronquiolos respiratorios y de los sacos alveolares. La evolución de la enfermedad es progresiva y puede variar desde síntomas leves hasta una insuficiencia respiratoria grave. La gravedad de la EPOC (gravedad de la obstrucción) se clasifica en cuatro estadios según el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) (10):

- Leve (GOLD 1): FEV1 ≥ 80% del valor predicho.
- Moderado (GOLD 2): FEV1 50-79% del valor predicho.
- Grave (GOLD 3): FEV1 30-49% del valor predicho.
- Muy grave (GOLD 4): FEV1 < 30% del valor predicho o FEV1 < 50% del valor predicho con insuficiencia respiratoria crónica.

Teniendo en cuenta la sintomatología y las exacerbaciones del paciente, se determinan tres grupos (ABE) que guían las diferentes estrategias terapéuticas. La guía GOLD propone separar la valoración de la limitación del flujo aéreo de la clasificación ABE, debido a la débil correlación entre el FEV1, los síntomas y el deterioro del estado de salud del paciente, con el objetivo de simplificar la clasificación (10):

- A: Ninguna exacerbación moderada o grave en el año previo y pocos síntomas [0-1 en la escala de disnea modificada del "Medical Research Council" (MRC) o puntuación <10 en el cuestionario "COPD Assessment Test" (CAT)].
- B: Ninguna exacerbación moderada o grave en el año previo / y más síntomas (MRC ≥ 2 o CAT >10).
- E: pacientes con ≥1 exacerbación moderada o grave en el último año (independientemente del nivel de síntomas diarios).

El síndrome de agudización/exacerbación de la EPOC se define como un episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación basal del individuo. Desde el punto de vista fisiopatológico, el síndrome de agudización/exacerbación es un evento complejo y heterogéneo que comprende un conjunto de alteraciones diversas, que bien de forma aislada o más frecuentemente combinada se expresan clínicamente de manera similar en el paciente con EPOC (11).

De acuerdo con el informe anual del sistema nacional de salud 2024, publicado por el Ministerio de Sanidad, en 2023 se registraron 22,3 casos de EPOC por cada 1.000 habitantes, lo que supone un incremento del 1,5% respecto a 2022 y del 14,7% en comparación con 2016. Este aumento ha sido especialmente acusado en las mujeres, con un crecimiento del 35,2% durante el periodo analizado, frente al 5,5% observado en los hombres (12).

La prevalencia de la EPOC aumenta progresivamente con la edad, alcanzando valores superiores al 10% en los hombres de 75 o más años. En este grupo de edad, la prevalencia es aproximadamente tres veces superior a la observada en las mujeres (12).

Tras ajustar por edad, la prevalencia se sitúa en 21 casos por cada 1.000 habitantes, siendo más de dos veces mayor en los hombres que en las mujeres (29,7 frente a 14,4 casos por 1.000 habitantes). Esta tasa ajustada representa un aumento

del 0,6% respecto a 2022 y del 6,5% en comparación con 2016. Un 2% de la población padece EPOC, cifra que supera el 10% en hombres de 75 y más años (12).

En 2023 se registraron 12.730 defunciones por EPOC en España, de las cuales 8.905 correspondieron a hombres y 3.825 a mujeres. La tasa bruta de mortalidad fue de 26,3 fallecimientos por 100.000 habitantes (37,6 en hombres y 15,5 en mujeres), mientras que la tasa ajustada por edad se situó en 23,1 por 100.000 habitantes (40,5 en hombres y 11,5 en mujeres) (12).

La mortalidad por EPOC muestra una tendencia descendente entre 2013 y 2021, año en el que se alcanzó el valor más bajo de la serie (20,9 por 100.000 habitantes). A partir de ese momento, se observa un incremento en los dos años siguientes, de forma que en 2023 la mortalidad es un 10,7% superior a la registrada en 2021, aunque todavía no alcanza los niveles previos a la pandemia (12).

Esta evolución es similar en ambos sexos, si bien la reducción acumulada desde 2013 ha sido más pronunciada en hombres (36,1%) que en mujeres (15,2%). En conjunto, la mortalidad por EPOC en España se ha reducido un 29,8% entre 2013 y 2023, observándose este descenso en ambos sexos. En el contexto europeo, la mortalidad por EPOC en España se situó en 2022 por debajo de la media de la Unión Europea, con un nivel un 19,0% inferior (12).

Después del diagnóstico, es esencial implementar varias medidas generales para los pacientes con EPOC, como la cesación tabáquica, mantener una nutrición adecuada, realizar actividad física regular adaptada a la edad y condiciones del paciente, y evaluar y tratar las comorbilidades. La determinación de la alfa-1 antitripsina debe realizarse en todos los pacientes. A continuación, se debe evaluar el nivel de riesgo del paciente, que se refiere a la probabilidad de agudizaciones/exacerbaciones, progresión de la enfermedad, complicaciones futuras o mayor mortalidad. La guía española GesEPOC (versión 2025) propone dos niveles de riesgo: bajo y alto, los cuales guían la intensidad de las intervenciones terapéuticas necesarias (13,14).

Los factores para evaluar el riesgo incluyen el grado de obstrucción medido por el FEV1 post-broncodilatador, el nivel de disnea según la escala modificada de la MRC y el historial de exacerbaciones en el último año. Estos componentes tienen poder predictivo sobre la mortalidad. La inclusión del FEV1 añade valor predictivo significativo a la clasificación de riesgo, estudios recientes han demostrado su adecuación a la realidad asistencial y su utilidad en la selección del tratamiento farmacológico. A mayor nivel de riesgo, mayor necesidad de intervenciones terapéuticas (14).

En pacientes de bajo riesgo, no se recomiendan tratamientos orales o antiinflamatorios. El tratamiento farmacológico se basará en la prescripción de broncodilatadores de larga duración (BDLD). En casos poco frecuentes de obstrucción leve con síntomas escasos o intermitentes, se puede utilizar broncodilatadores de corta duración (BDCD) a demanda.

Los BDCD incluyen anticolinérgicos (SAMA) como el bromuro de ipratropio y beta-2 agonistas de acción corta (SABA) como salbutamol o terbutalina. Los BDLD pueden ser beta-2 adrenérgicos (LABA) o anticolinérgicos (LAMA). Los principales LABA disponibles en España son salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol; y los LAMA son tiotropio, aclidinio, glicopirronio y umeclidinio (14).

Los BDLD deben ser el primer escalón en el tratamiento de pacientes con síntomas persistentes que requieren tratamiento regular, ya que ofrecen un mejor control de los síntomas, mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. Además, los BDLD, tanto LABA como LAMA, han demostrado reducir el número de exacerbaciones, con mayor beneficio de estos últimos (15,16,17).

En los pacientes de alto riesgo, la guía GesEPOC 2025 identifica tres fenotipos para el tratamiento farmacológico: 1) no agudizador, 2) agudizador eosinofílico y 3) agudizador no eosinofílico.

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar, como máximo, una agudización/exacerbación en el año previo sin necesidad de atención hospitalaria. El tratamiento inicial para un paciente con EPOC de alto riesgo y fenotipo no agudizador es la doble broncodilatación con combinaciones existentes de BDLD (LABA/LAMA).

Se define como fenotipo agudizador a los pacientes con EPOC que han tenido dos o más exacerbaciones ambulatorias o una o más exacerbaciones graves que requirieron hospitalización en el año previo. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos cuatro semanas desde la resolución de la exacerbación previa o seis semanas desde el inicio de los síntomas para diferenciar un nuevo evento de una recaída o fracaso terapéutico.

Es crucial distinguir entre fenotipo eosinofílico y no eosinofílico debido a sus diferentes respuestas a los tratamientos. Se considera agudizador eosinofílico a aquellos con más de 300 eosinófilos/mm³ en fase estable. La concentración de eosinófilos puede variar, por lo que es recomendable realizar varias determinaciones durante el mismo periodo de evaluación. Estudios en España indican que entre el 15-25% de los pacientes con EPOC tienen más de 300 eosinófilos/mm³ en fase estable (14,18,19). Estos pacientes muestran una mayor respuesta clínica a los corticosteroides inhalados (ICS), por lo que se recomienda su uso combinado con un LABA como primera opción para reducir el riesgo de agudizaciones (20,21,22). La eficacia de los ICS varía según la concentración de eosinófilos en sangre y puede ser útil incluso con concentraciones inferiores a 300 células/mm³, aunque su efectividad disminuye con la reducción de la eosinofilia periférica (20).

El siguiente escalón terapéutico para los pacientes agudizadores eosinofílicos es la triple terapia ICS/LABA/LAMA. Estudios recientes han demostrado que la triple terapia fija mejora la función pulmonar, los síntomas respiratorios y reduce el riesgo de agudizaciones más eficazmente que la combinación LABA/ICS. Además, la triple terapia es más eficaz que la combinación LABA/LAMA, especialmente en pacientes con mayores concentraciones de eosinófilos en sangre (23,24,25,26).

En el caso de pacientes con fenotipo agudizador no eosinofílico, la eficacia de los ICS es menor. Su beneficio clínico sigue un gradiente biológico continuo determinado por el recuento de eosinófilos en sangre periférica: con cifras inferiores a 100 eosinófilos/mm³ se desaconseja su empleo dado el escaso beneficio preventivo y el mayor riesgo de complicaciones como neumonía, priorizándose la combinación broncodilatadora LABA/LAMA; entre 100 y 300 eosinófilos/mm³ debe sopesarse su adición si el paciente persiste con agudizaciones y estas respondieron previamente a corticosteroides sistémicos; y con recuentos iguales o superiores a 300 eosinófilos/mm³ se favorece su inclusión en régimen de triple terapia (ICS/LABA/LAMA) por su demostrada reducción en la tasa de exacerbaciones. (27,28).

Dupilumab fue el primer fármaco biológico indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un ICS, un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), o en combinación con un LABA y un LAMA si el ICS no es adecuado (29). En este contexto, mepolizumab, objeto del presente informe de evaluación, se incorpora como una nueva alternativa biológica dentro del arsenal farmacológico para los pacientes con EPOC (30).

La tabla 1 muestra los comparadores clínicamente relevantes.

2.- Datos sobre la autorización

- En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 5/2/2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de mepolizumab en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS), un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Nucala (mepolizumab), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (30, 31).

3.- Discusión (30, 31)

Los datos de eficacia y seguridad de mepolizumab en adultos con EPOC no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un ICS, un LABA y un LAMA, provienen principalmente del estudio pivotal MATINEE. Se trata de un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos (dos brazos de tratamiento), diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de mepolizumab 100 mg administrado por vía subcutánea (SC) cada 4 semanas (C4S) como tratamiento complementario al estándar de cuidado en pacientes con EPOC de fenotipo eosinofílico (BEC ≥300 células/µl), con exacerbaciones frecuentes a pesar de tratamiento inhalado con triple terapia (30,31,32).

A efectos de esta indicación y de acuerdo con el marco regulatorio (EPAR), se define EPOC no controlada como la persistencia de exacerbaciones recurrentes (al menos 2 exacerbaciones moderadas o al menos 1 grave que requiera hospitalización en los últimos 12 meses) a pesar del tratamiento continuado y optimizado con triple terapia inhalada (ICS/LABA/LAMA), y no por la presencia aislada de síntomas diarios o disnea persistente (31).Los participantes elegibles fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 a recibir mepolizumab 100 mg SC o placebo SC, ambos C4S. El tratamiento de base consistía en triple terapia inhalada con ICS a dosis ≥500 mcg/día equivalente de propionato de fluticasona, más un LABA y un LAMA, salvo documentación de intolerancia a alguno de los broncodilatadores de larga duración.

La duración del tratamiento se concibió inicialmente como un periodo fijo de 52 semanas para todos los participantes. Sin embargo, en respuesta a las disrupciones derivadas de la pandemia de COVID-19, se implementó una enmienda al protocolo, que convirtió el diseño de duración fija en un diseño de duración variable, permitiendo la extensión del tratamiento hasta un máximo de 104 semanas para aquellos participantes que continuaban en el estudio al momento de la enmienda y que otorgaron un nuevo consentimiento informado. De este modo, coexistieron en el estudio dos subgrupos diferenciados por duración de tratamiento: un grupo de duración fija (52 semanas, n=345) y un grupo de duración variable (hasta 104 semanas, n=459).

La variable principal fue la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves de EPOC, definida como el número de exacerbaciones desde la primera dosis hasta la visita final, expresado en términos anualizados. Las exacerbaciones moderadas se definieron como aquellas que requieren corticosteroides sistémicos (orales, intramusculares o intravenosos), con o sin antibióticos, y las graves como aquellas que requieren hospitalización (≥24 h) o provocan muerte. Los eventos en un intervalo de 7 días se consideraron parte de la misma exacerbación, asignándose la mayor gravedad. La identificación se basó en criterios sintomáticos recogidos mediante un eDiario.

Variables secundarias clave, en orden de jerarquía de prueba, fueron:

- Tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave: analizado mediante modelo de Cox, aporta información sobre la latencia del primer evento y el perfil temporal del beneficio del tratamiento.
- Respuesta en CAT a la semana 52 (≥2 puntos de reducción): el CAT evalúa el impacto de la EPOC en la calidad de vida (0–40 puntos; mayor puntuación = peor estado). Se analizó mediante regresión logística y refleja la percepción global del paciente.
- Respuesta en SGRQ-C a la semana 52 (≥4 puntos de reducción): el St. George's Respiratory Questionnaire evalúa calidad de vida relacionada con la salud (0–100; mayor puntuación = peor estado). Se analizó mediante regresión logística y es un indicador clave de CVRS.
- Respuesta en E-RS:COPD (≥2 puntos de reducción en semanas 49–52): escala diaria de síntomas respiratorios (disnea, tos y esputo, síntomas torácicos; 0–40). Permite una evaluación sensible y continua de la carga sintomática.

- Tasa anualizada de exacerbaciones que requieren urgencias y/o hospitalización: medida de exacerbaciones graves, analizada con el mismo modelo que la variable principal, relevante por su impacto clínico y en recursos sanitarios.

La población de análisis principal del estudio MATINEE estuvo compuesta por 804 participantes incluidos en la población mITT (401 en el brazo de placebo y 403 en el brazo de mepolizumab 100 mg). Las características demográficas se encontraban bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. En cuanto a la distribución por sexo, la población fue predominantemente masculina, con un 69% de varones (551 de 804 participantes) frente al 31% de mujeres (253 de 804), un patrón consistente con la epidemiología de la EPOC en la población general. La edad media de la población total fue de 66,2 años (DE: 8,00), con una mediana de 67 años y un rango de entre 39 y 91 años. El 61% de los participantes tenía 65 o más años, mientras que el grupo de entre 40 y 65 años representó el 39% de la muestra. La práctica totalidad de los participantes tenía 40 años o más, en consonancia con los criterios de inclusión del estudio.

Los participantes incluidos en MATINEE presentaban una enfermedad establecida y clínicamente significativa. La duración media de la EPOC desde el diagnóstico fue de 10,0 años (DE: 6,28), siendo el grupo mayoritario el de los participantes con una evolución de entre 5 y 10 años (143 participantes por brazo), seguido del grupo con 1 a 5 años de enfermedad (aproximadamente 105 por brazo).

En cuanto al fenotipo clínico de la EPOC, evaluado por el investigador, el 42% de los participantes en ambos grupos presentaba bronquitis crónica como manifestación predominante, el 33% (placebo) y 30% (mepolizumab) tenía enfisema aislado, y el 15-20% presentaba ambas formas concurrentes. Esta distribución refleja la heterogeneidad fenotípica característica de la EPOC grave en práctica clínica.

En términos de clasificación GOLD por gravedad de la limitación al flujo aéreo, el 40-45% de los participantes presentaba obstrucción grave (FEV_1 entre el 30% y el 50% del predicho, GOLD grado 3) y el 13-14% obstrucción muy grave (FEV_1 <30% del predicho, GOLD grado 4), con el grueso de la muestra distribuida entre los grados moderado (GOLD 2) y grave (GOLD 3).

En lo que respecta al antecedente de exacerbaciones, los participantes presentaban una media de 2,3 exacerbaciones moderadas/graves en los 12 meses anteriores al cribado, a pesar de recibir triple terapia inhalada optimizada.

Respecto a los resultados de la variable principal de eficacia, en el brazo de mepolizumab, la tasa anualizada de exacerbaciones fue de 0,80 exacerbaciones por año (IC 95%: 0,70–0,91), frente a 1,01 exacerbaciones por año (IC 95%: 0,89–1,15) en el brazo de placebo. La comparación entre ambos grupos arrojó un cociente de tasas (rate ratio) de 0,79 (IC 95%: 0,66–0,94; p=0,011), lo que corresponde a una reducción del 21% en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas/graves con mepolizumab respecto a placebo. En cuanto a la distribución de eventos, el 50% de los participantes del grupo mepolizumab registró al menos una exacerbación moderada o grave durante el seguimiento, frente al 56% en el grupo placebo. El total de eventos fue de 482 en el grupo mepolizumab y de 554 en el grupo placebo. La mayoría de las exacerbaciones ocurrió durante el período en tratamiento activo, observándose una tendencia similar en el análisis restringido a eventos en tratamiento. La frecuencia de exacerbaciones fuera del tratamiento fue reducida y similar en ambos grupos.

Los resultados de todos los análisis de sensibilidad, orientados a evaluar la robustez de los supuestos de datos ausentes al azar, y de los análisis suplementarios fueron coherentes con el análisis primario.

Las variables principal y secundarias clave se evaluaron siguiendo un procedimiento de prueba jerárquica secuencial para el control del error de tipo I. Tras demostrarse significación estadística en la variable principal (tasa de exacerbaciones) y en la primera variable secundaria (tiempo hasta la primera exacerbación), la segunda variable secundaria en la jerarquía (proporción de respondedores en CAT a la semana 52) no alcanzó significación estadística (p = 0,161), lo que determinó la interrupción formal del procedimiento para todas las variables secundarias subsiguientes.

En cuanto al tiempo hasta la primera exacerbación moderada/grave, la incidencia acumulada estimada por el método de Kaplan-Meier fue inferior en el grupo mepolizumab en todos los puntos temporales evaluados. El tiempo mediano hasta la primera exacerbación fue de 419 días en el grupo mepolizumab frente a 321 días en el grupo placebo. A la semana 52, la probabilidad acumulada de haber experimentado al menos una exacerbación fue del 46,1% para mepolizumab frente al 53,4% para placebo. El análisis de tiempo hasta el evento mostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de exacerbación moderada/grave en el grupo mepolizumab (HR: 0,77; IC 95%: 0,64–0,93; p=0,009).

La proporción de respondedores en la puntuación CAT a la semana 52 fue del 41% en el grupo mepolizumab y del 46% en el grupo placebo (odds ratio: 0,81; IC 95%: 0,60–1,09; p=0,161). Las puntuaciones medias basales del CAT fueron similares entre grupos (19,2 en mepolizumab y 19,1 en placebo). La proporción de respondedores en los puntos intermedios (semanas 12, 24 y 36) fue asimismo comparable entre los dos grupos en todos los momentos evaluados.

La proporción de respondedores en la puntuación total del SGRQ a la semana 52 fue del 50% en el grupo mepolizumab frente al 46% en el grupo placebo (odds ratio: 1,17; IC 95%: 0,87–1,57; p=0,291). Las puntuaciones medias basales del SGRQ fueron de 55,3 en mepolizumab y 53,9 en placebo. La dirección del efecto observado fue consistente con un beneficio numérico del mepolizumab en todos los puntos temporales evaluados (semanas 12, 24, 36 y 52).

En relación con estos dos últimos resultados comunicados por los pacientes, conviene señalar una notable discordancia en la dirección de los estimadores puntuales entre los distintos instrumentos evaluados a la semana 52. Mientras que en la calidad de vida medida por el SGRQ se observó una tendencia numérica favorable a mepolizumab, en el estado de salud medido por el CAT la proporción de respondedores fue numéricamente inferior en el brazo activo frente a placebo (41% vs. 46%). Aunque ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística, la falta de consistencia direccional entre herramientas afines añaden incertidumbre sobre la capacidad de mepolizumab para inducir mejoras perceptibles en el bienestar diario y la calidad de vida de estos pacientes.

Respecto a los análisis de subgrupos, el efecto de mepolizumab fue, en general, consistente con el observado en el análisis principal en la mayoría de los subgrupos preespecificados. Como excepción, en la población asiática se observó un incremento numérico del 9% en la tasa de exacerbaciones con mepolizumab frente a placebo. Asimismo, en algunos subgrupos de tamaño muestral muy reducido, la elevada variabilidad de las estimaciones y la amplitud de los intervalos de confianza limitan la interpretación de los resultados y no permiten extraer conclusiones definitivas.

Por otra parte, debe considerarse el impacto metodológico derivado de la enmienda 6 al protocolo de MATINEE, que transformó el seguimiento de duración fija inicial (52 semanas) en uno de duración variable (hasta 104 semanas) para mitigar la menor tasa ciega de exacerbaciones observada durante la pandemia de COVID-19. Esta ampliación del tiempo de exposición permitió acumular un mayor número de eventos por paciente-año y pudo haber contribuido de forma decisiva a alcanzar la potencia estadística necesaria para demostrar significación en la variable principal. En el análisis de subgrupos según la duración del tratamiento, el beneficio relativo fue más modesto y no estadísticamente significativo en la cohorte de duración fija a 52 semanas (n=345; RR: 0,85; IC 95%: 0,62-1,16), mientras que en la cohorte de duración variable de hasta 104 semanas (n=459) se alcanzó una reducción estadísticamente significativa del 25% (RR: 0,75; IC 95%: 0,60-0,93). Si bien el ensanchamiento del intervalo de confianza en la cohorte de 52 semanas refleja en parte el menor tamaño muestral de este estrato, la diferencia en los estimadores puntuales sugiere una posible modificación del efecto en función del tiempo de seguimiento o una mayor latencia temporal para consolidar la reducción neta de exacerbaciones.

No se observó ningún efecto directo sobre la función pulmonar (FEV1 pre-broncodilatador) en los pacientes que recibieron 100 mg de mepolizumab SC en comparación con placebo a las 52 semanas, con un cambio medio desde la situación basal de 30,2 ml para mepolizumab y 35,6 ml para placebo, diferencia −5,4 mL (IC del 95%: −56,2; 45,4), que

incluye el cero y no alcanza significación estadística. No obstante, el estudio MATINEE no fue diseñado para mostrar diferencias en función pulmonar (variable exploratoria), siendo el objetivo terapéutico principal de estos pacientes reducir el número de exacerbaciones.

Se cuenta con dos estudios de apoyo, los estudios METREX y METREO (33).

El estudio METREX es un estudio de fase III que comparó mepolizumab 100 mg SC frente a placebo administrado C4S durante 52 semanas, con una visita de seguimiento a las 8 semanas tras finalizar el tratamiento (semana 60). La característica diferencial de METREX respecto a MATINEE es su estructura de dos estratos de eosinófilos: el estrato alto (BEC ≥150 células/µL en screening o ≥300 células/µL en los 12 meses previos) y el estrato bajo (BEC <150 células/µL en screening y sin evidencia de ≥300 células/µL en los 12 meses previos), con el objetivo de reclutar igual número de participantes en cada estrato. El objetivo primario era la tasa de exacerbaciones moderadas/graves en el estrato alto. Los criterios de exacerbación moderada en este estudio eran más amplios que en MATINEE, ya que se admitían exacerbaciones tratadas únicamente con antibióticos.

En cuanto a los resultados, en el estrato alto se obtuvo una reducción del 18% en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas/graves (rate ratio: 0,82; IC 95%: 0,68–0,98; p ajustado=0,036), que alcanzó significación estadística tras corrección por multiplicidad. En el estrato bajo se observó un incremento del 23% en la tasa de exacerbaciones con mepolizumab frente a placebo (rate ratio: 1,23; p no ajustado=0,058). En la población global (mITT), la tasa de exacerbaciones fue similar entre grupos. Los endpoints de calidad de vida (SGRQ) y síntomas (CAT) no mostraron diferencias significativas entre grupos a la semana 52.

El estudio METREO es un estudio de fase III, de diseño similar a METREX pero con tres brazos de tratamiento: mepolizumab 100 mg SC, mepolizumab 300 mg SC y placebo, todos C4S durante 52 semanas más una visita de seguimiento a la semana 60. A diferencia de METREX, METREO no utilizó la estratificación por estrato bajo/alto como criterio de análisis primario, sino que reclutó directamente una población con criterio eosinofílico (BEC ≥150 células/µL en screening o ≥300 células/µL en los 12 meses previos). El objetivo de incluir una dosis de 300 mg era explorar la relación dosis-respuesta en EPOC y comparar ambas dosis con placebo. El criterio de exacerbación moderada en METREO también admitía los episodios tratados exclusivamente con antibióticos, al igual que METREX.

Los resultados mostraron una reducción del 20% en la tasa anualizada de exacerbaciones con mepolizumab 100 mg frente a placebo (rate ratio: 0,80; IC 95%: 0,65–0,98; p ajustado=0,068), que no alcanzó significación estadística tras corrección por multiplicidad, a diferencia de METREX. Con mepolizumab 300 mg, la reducción fue del 14% (rate ratio: 0,86; IC 95%: 0,70–1,05; p=0,140), con menor efecto que la dosis de 100 mg, lo que descartó la existencia de una relación dosis-respuesta creciente en esta población.

METREX y METREO se trataron como estudios de apoyo, con resultados en la dirección esperada, pero con limitaciones metodológicas, principalmente la inclusión de pacientes con BEC más bajos y criterios de exacerbación más amplios, que impiden considerarlos confirmatorios de manera independiente.

Respecto a la seguridad, se cuenta con datos agrupados de los estudios MATINEE, METREX y METREO. Un total de 2.314 participantes recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado en los tres estudios COPD agrupados, de los cuales 1.043 fueron expuestos a mepolizumab 100 mg SC y 1.046 a placebo. La exposición total fue de 1.097,72 paciente-años en el grupo mepolizumab 100 mg y 1.052,92 paciente-años en el grupo placebo. La duración media de exposición en el pool fue de 15,1 meses (DE: 6,23) para mepolizumab 100 mg y de 14,5 meses (DE: 6,00) para placebo, con una mediana de 12,0 meses en ambos grupos. La mayoría de los participantes de ambos grupos recibió tratamiento durante 12 a 15 meses (72% en mepolizumab 100 mg y 68% en placebo). El número medio de administraciones de mepolizumab 100 mg en el pool fue de 13,6 (mediana: 13,0; rango: 1–26). El estudio MATINEE fue el que mayor exposición aportó al pool, al ser el único con duración variable de hasta 104 semanas. Un total de 403 participantes recibieron mepolizumab 100

mg y 401 placebo. La exposición total fue de 507,43 paciente-años en el grupo mepolizumab y 483,19 paciente-años en el grupo placebo. La media de exposición fue de 15,1 meses para mepolizumab 100 mg, con un 22% de participantes (n=90) expuestos durante un rango de 24 a 36 meses. El número medio de administraciones fue de 16,2 (mediana: 13,0; rango: 1–26).

En este pool agrupado, la incidencia de retirada del estudio fue similar entre grupos: el 17% de los participantes del brazo de mepolizumab 100 mg y el 16% del brazo de placebo se retiraron del estudio. La causa más frecuente de retirada fue retirada voluntaria por parte del participante, seguida de acontecimiento adverso (AA). La tasa de interrupción permanente del tratamiento fue más elevada en el grupo placebo (22%) que en el de mepolizumab 100 mg (16%), y esta diferencia fue consistente en los tres estudios individualmente, siendo más pronunciada en el estudio METREO (25% en el brazo placebo frente al 12% en el brazo de mepolizumab 100 mg).

Los dos SOC (System Organ Class [SOC], clasificación por órganos y sistemas de MedDRA) con mayor incidencia en ambos brazos fueron infecciones e infestaciones (49% en mepolizumab 100 mg, tasa de incidencia ajustada por exposición (Exposure-Adjusted Incidence Rate - EAIR, por sus siglas en inglés) 920,1 eventos/1.000 PY; 49% en placebo, EAIR 925,0 eventos/1.000 PY [paciente-años de exposición]) y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (33% en mepolizumab 100 mg, EAIR 612,2 eventos/1.000 PY; 32% en placebo, EAIR 576,5 eventos/1.000 PY). La incidencia por SOC fue globalmente similar entre ambos brazos en todos los estudios.

El único AA frecuente con un riesgo relativo aumentado estadísticamente significativo en el pool agrupado fue el dolor orofaríngeo (RR 1,77; IC 95%: 1,11–2,85), si bien este hallazgo fue impulsado de forma desproporcionada por el estudio METREO (7% en mepolizumab frente a 2% en placebo), siendo la diferencia en MATINEE menor al 1%. La ausencia de casos graves y de casos que condujeron a interrupción del tratamiento relativiza la relevancia clínica de este hallazgo.

En el pool agrupado, la incidencia y EAIR de cualquier AA grave (SAE) en-tratamiento (fatal y no fatal) fueron similares entre grupos: 24% (EAIR 467,3 ev/1.000 PY) en mepolizumab 100 mg y 27% (EAIR 498,6 ev/1.000 PY) en placebo. Las diferencias por SOC fueron menores de 1% en incidencia y menores de 15 eventos/1.000 PY en tasa para todos los SOC, salvo para trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (diferencia de 2% y 20 eventos/1.000 PY a favor de mepolizumab). Los SAE más frecuentes por PT (Preferred Term, término preferente según MedDRA) fueron:

- Exacerbación de EPOC: 12% en mepolizumab 100 mg (EAIR 170,4 ev/1.000 PY) frente a 15% en placebo (EAIR 190,9 ev/1.000 PY) — única diferencia clínicamente relevante entre grupos.
- Neumonía: 5% en ambos grupos.

En el análisis de seguridad cardiovascular del pool agrupado de los tres estudios COPD, se observó una diferencia numérica en los SAE fatales en el SOC de trastornos cardíacos: 10 de 1.043 participantes (<1%) en el grupo mepolizumab 100 mg frente a 4 de 1.046 (<1%) en el grupo placebo. Entre estos, se registraron 3 casos de insuficiencia cardíaca congestiva fatal en el grupo mepolizumab 100 mg frente a ninguno en el grupo placebo. La revisión individualizada de estos casos por parte del titular de la autorización y la evaluación del CHMP no identificaron tendencias ni evidencia de asociación causal plausible entre mepolizumab y estos eventos. En cuanto a los MACE adjudicados formalmente, la incidencia de cualquier MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal) fue baja y similar entre grupos: 1,9% en mepolizumab 100 mg frente al 2,1% en placebo (RR ajustado: 0,91; IC 95%: 0,50–1,66), sin señal de mayor riesgo cardiovascular asociado al tratamiento con mepolizumab en la indicación de EPOC.

La población seleccionada en el estudio MATINEE se ajusta razonablemente bien al perfil de paciente con EPOC eosinofílica que podría beneficiarse de una terapia anti-IL-5. El umbral de BEC ≥300 células/µL al screening, combinado con un BEC histórico ≥150 células/µL, garantiza la selección de una subpoblación con fenotipo inflamatorio eosinofílico definido y relativamente estable, lo que constituye una mejora metodológica respecto a los estudios de soporte METREX y METREO, que incluían también pacientes con BEC más bajos.

La dosis de 100 mg SC C4S evaluada en MATINEE es la misma que la autorizada en otras indicaciones de mepolizumab (asma grave, RSCcPN,), lo que aporta un contexto farmacológico consolidado.

La elección de placebo como comparador en los tres estudios es metodológicamente rigurosa para establecer el efecto absoluto del fármaco sobre el estándar de cuidado (triple terapia inhalada). Sin embargo, desde la perspectiva de la práctica clínica, la ausencia de comparaciones directas entre los biológicos autorizados para esta indicación limita la posibilidad de establecer conclusiones sobre sus diferencias en eficacia y seguridad. Esta limitación es compartida por la práctica totalidad de los programas de desarrollo clínico de medicamentos biológicos en EPOC en el momento del diseño de estos estudios.

La elección de la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas/graves como variable principal es clínicamente relevante, regulatoriamente aceptada y metodológicamente robusta. Las exacerbaciones de EPOC son la principal causa de deterioro funcional, hospitalización y mortalidad en esta enfermedad, y su reducción constituye un objetivo terapéutico de primer orden reconocido por las guías GOLD y por la EMA en su directriz sobre el desarrollo clínico de medicamentos para la EPOC. Sin embargo, la definición de exacerbación moderada en MATINEE, que requiere tratamiento con corticosteroides sistémicos, es más restrictiva que la utilizada en METREX y METREO, que también incluían los episodios tratados únicamente con antibióticos. Este cambio metodológico supone que las exacerbaciones capturadas en MATINEE son, en promedio, más graves clínicamente, lo que dificulta la comparación directa de magnitudes de efecto entre estudios.

La ausencia de significación estadística dentro del procedimiento de prueba jerárquica para la variable CAT constituye una incertidumbre clínica, aunque su interpretación debe realizarse considerando las características de la población evaluada y las limitaciones inherentes a la medición de la calidad de vida en pacientes con EPOC avanzada. Las razones de este resultado son multifactoriales y no del todo esclarecidas: pueden incluir un efecto suelo del CAT (puntuaciones basales de ~19 puntos sobre 40, con alta variabilidad), el hecho de que la reducción de exacerbaciones beneficia principalmente a pacientes con muchos episodios, pero no se manifiesta en la percepción diaria de síntomas, y la complejidad de medir calidad de vida en una población con pluripatología y alta carga sintomática basal.

Mepolizumab (MATINEE) y dupilumab (BOREAS/NOTUS) comparten una estructura metodológica similar, estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, 52 semanas de duración base y la misma variable principal, pero difieren en aspectos relevantes. La población de BOREAS/NOTUS exige adicionalmente la presencia de síntomas de bronquitis crónica y permite incluir exacerbaciones moderadas tratadas solo con antibióticos, criterio excluido en MATINEE, donde únicamente computan los episodios que requirieron corticosteroides sistémicos. Esta definición más restrictiva de exacerbación en MATINEE, junto con la ausencia del requisito de bronquitis crónica, hace que ambas poblaciones no sean directamente comparables. MATINEE aporta además datos de seguridad hasta 104 semanas en su subgrupo de duración variable, frente a las 52 semanas fijas de BOREAS y NOTUS. Ninguno de los programas incluyó comparador activo (34, 35, 36).

En cuanto a la eficacia sobre la variable principal, dupilumab obtuvo reducciones relativas en la tasa de exacerbaciones del 30% (BOREAS) y 34% (NOTUS), numéricamente superiores al 21% de mepolizumab en MATINEE. Sin embargo, esta diferencia debe interpretarse con cautela: la tasa de exacerbaciones en el grupo placebo fue más elevada en los estudios de dupilumab (especialmente en NOTUS: 1,30 frente a 1,01 en MATINEE), y la definición más amplia de exacerbación moderada en BOREAS/NOTUS captura más eventos de menor gravedad intrínseca, lo que puede amplificar la reducción relativa aparente. El beneficio sobre el tiempo hasta la primera exacerbación fue estadísticamente significativo y de magnitud comparable en los tres estudios.

En BOREAS y NOTUS se demostraron mejoras estadísticamente significativas y jerárquicamente confirmadas en el FEV_1 prebroncodilatador (aproximadamente +83 mL frente a placebo, visibles desde la semana 2). En BOREAS se observó una mejora estadísticamente significativa del SGRQ (−3,4 puntos frente a placebo, inferior a la DMCI de 4 puntos), no confirmada en NOTUS. En MATINEE, en cambio, mepolizumab no mostró diferencias significativas en ninguno de los

instrumentos PRO evaluados, CAT, SGRQ y E-RS: COPD, ni en la función pulmonar, con el procedimiento de prueba jerárquica interrumpido en el tercer escalón. Esta diferencia es farmacológicamente coherente, los mecanismos biológicos de actuación de ambos fármacos son diferentes: el bloqueo dual de IL-4/IL-13 por dupilumab actúa sobre un espectro más amplio de la inflamación tipo 2, con implicaciones sobre la remodelación bronquial y los síntomas, mientras que mepolizumab actúa de forma más selectiva sobre la eosinofilia vía IL-5. Otra posible explicación a los resultados obtenidos en calidad y de vida y función pulmonar es el perfil de paciente más amplio y heterogéneo incluido en MATINEE, lo que pudo tener consecuencias en esas variables.

Los perfiles de seguridad de ambos fármacos fueron globalmente favorables, con incidencias de EA totales similares a las del placebo en los tres estudios y sin señales de seguridad mayores inesperadas.

En ausencia de ensayos comparativos directos frente a dupilumab en pacientes con EPOC con inflamación tipo 2 (eosinófilos ≥300 células/µL), se ha publicado una comparación indirecta ajustada por placebo (Bucher ITC) que evalúa los resultados de eficacia a 52 semanas a partir de los estudios pivotales de ambos fármacos. En este análisis, las diferencias observadas entre dupilumab y mepolizumab no alcanzaron significación estadística en la reducción de exacerbaciones moderadas o graves (RR: 0,82; IC 95%: 0,66-1,01), en la reducción de exacerbaciones graves (RR: 0,61; IC 95%: 0,33-1,13) ni en la proporción de respondedores en el SGRQ (OR: 1,16; IC 95%: 0,86-1,56).

No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido a importantes limitaciones de heterogeneidad clínica y metodológica que comprometen la comparabilidad estricta de ambos estudios clínicos. Además, el análisis primario de dicha comparación indirecta solo pudo incorporar el subgrupo de duración fija a 52 semanas de MATINEE, excluyendo a más de la mitad de los pacientes que continuaron seguimiento extendido. Por todo ello, y dado el carácter no confirmatorio del estudio, esta evidencia indirecta tiene valor únicamente exploratorio y no permite establecer una superioridad clínica formal entre ambos medicamentos (37).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes

Nombre	Mepolizumab	Dupilumab
Presentación	Solución inyectable en pluma precargada o jeringa precargada	Solución inyectable en pluma precargada o jeringa precargada
Posología y vía de administración	La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.	La dosis recomendada de dupilumab para pacientes adultos es de 300 mg cada dos semanas. Vía subcutánea.
Indicación aprobada en FT	Está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS), un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA)	Está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS), un agonista beta-2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA), o en combinación con un LABA y un LAMA si el ICS no es adecuado
Características diferenciales *(en caso de que sean relevantes)*	Cada 4 semanas	Cada 2 semanas

4.- Conclusión

Mepolizumab ha sido autorizado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no controlada caracterizada por eosinófilos elevados en sangre, en combinación con un corticosteroide inhalado (ICS), un agonista beta2 adrenérgico de acción prolongada (LABA) y un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA).

Mepolizumab 100 mg SC cada 4 semanas, en combinación con triple terapia inhalada (ICS/LABA/LAMA), ha demostrado eficacia estadísticamente significativa en la reducción de exacerbaciones moderadas/graves en pacientes adultos con EPOC de fenotipo eosinofílico (BEC ≥300 células/µL) que permanecen sintomáticos pese al tratamiento inhalado optimizado.

El estudio pivotal MATINEE mostró una reducción del 21% en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas/graves frente a placebo (rate ratio 0,79; IC 95%: 0,66–0,94; p=0,011) y un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta la primera exacerbación (HR 0,77; IC 95%: 0,64–0,93; p=0,009) con una duración de tratamiento de 52 semanas, ampliada hasta un máximo de 104 semanas en la cohorte de duración variable (57% de los pacientes). Estos resultados fueron coherentes con los observados en los estudios de apoyo METREX y METREO, aunque estos presentaban poblaciones de inclusión más heterogéneas en cuanto al umbral de eosinófilos y criterios de definición de exacerbación.

El perfil de seguridad de mepolizumab en esta indicación resultó globalmente favorable, con una incidencia de eventos adversos comparable a la del placebo, sin señales de seguridad nuevas respecto a las indicaciones previamente autorizadas y con datos de exposición disponibles hasta 104 semanas.

La ausencia de beneficio demostrado en los resultados reportados por los pacientes, en particular la falta de diferencias clínicamente relevantes en el CAT y el SGRQ, y la ausencia de efecto sobre la función pulmonar (FEV_1) constituyen incertidumbres clínicas que deben tenerse en cuenta en la valoración del valor terapéutico del medicamento.

En cuanto al beneficio clínico, mepolizumab aporta una opción terapéutica adicional para pacientes con EPOC eosinofílica no controlada sobre triple terapia inhalada, al reducir el número de exacerbaciones moderadas/graves vs. placebo. No obstante, la magnitud de la reducción observada (21%) es moderada, no se acompaña de beneficio demostrado sobre la calidad de vida ni la función pulmonar, y la relevancia clínica de la reducción absoluta de aproximadamente 0,21 exacerbaciones por paciente y año debe valorarse de forma individualizada.

En ausencia de estudios comparativos directos y las limitaciones de la única comparación indirecta disponible frente a dupilumab, no es posible establecer conclusiones sobre la eficacia relativa de mepolizumab frente a dupilumab, que ha demostrado en sus estudios pivotales (BOREAS y NOTUS) reducciones en la tasa de exacerbaciones del 30% y 34% respectivamente, junto con mejoras estadísticamente significativas en la función pulmonar y en la calidad de vida (SGRQ), aunque las diferencias metodológicas entre los programas de desarrollo clínico, especialmente en los criterios de inclusión y definición de exacerbación moderada y en los requisitos de inclusión fenotípica, limitan la comparabilidad directa de estos resultados.

Mepolizumab se posiciona como una opción de tratamiento de mantenimiento en combinación a la triple terapia inhalada en pacientes adultos con EPOC no controlada y fenotipo eosinofílico definido (BEC ≥300 células/µL), con historia documentada de exacerbaciones frecuentes pese al tratamiento optimizado.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorio titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Federación Española de Asociaciones de Pacientes Alérgicos y Enfermedades Respiratorias (FENAER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf [Acceso junio 2026]
2. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2022 Jun 11;399(10342):2227-2242
3. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Dec 1;206(11):1317-1325.
4. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):512-524.
5. Sin DD, Doiron D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Celli Bret, et al; GOLD Scientific Committee. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. Eur Respir J. 2023 May 11;61(5):2202469.
6. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):497-511.
7. Lahmar Z, Ahmed E, Fort A, Vachier I, Bourdin A, Bergougnoux A. Hedgehog pathway and its inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Pharmacol Ther. 2022 Dec;240:108295.
8. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):485-496.
9. Kahnert K, Jörres RA, Behr J, Welte T. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. Dtsch Arztebl Int. 2023 Jun 23;120(25):434-444.
10. Pocket guide to copd diagnosis, management and prevention: 2024 report. Disponible en: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/POCKET-GUIDE-GOLD-2024-ver-1.2-11Jan2024_WMV.pdf [Acceso junio 2026]
11. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update Diagnosis and Treatment of COPD Exacerbation Syndrome. Arch Bronconeumol. 2022 Feb;58(2):159-170.
12. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2024. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2023/INFORME_ANUAL_2023.pdf [Acceso junio 2026]
13. Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas N, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2021): Non-pharmacological Treatment Update. Arch Bronconeumol. 2022 Apr;58(4):345-351.
14. Miravitlles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Update 2025 of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. Arch Bronconeumol. 2025 Dec;61(12):766-782. English, Spanish.
15. A. Anzueto, M. Miravitlles. The role of fixed-dose dual bronchodilator therapy in treating COPD.Am J Med., 131 (2018), pp. 608-622
16. M.A. Puhan, L.M. Bachmann, J. Kleijnen, G. Ter Riet, A.G. Kessels. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. BMC Med., 7 (2009), pp. 2
17. C. Vogelmeier, B. Hederer, T. Glaab, H. Schmidt, M.P.M.H. Rutten van Molkën, K.M. Beeh, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med., 364 (2011), pp. 1093-1103
18. M. Miravitlles, M. Monteagudo, I. Solntseva, B. Alcázar. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. Arch Bronconeumol., 57 (2021), pp. 13-20
19. B.G. Cosio, J.B. Soriano, J.L. López-Campos, M. Calle-Rubio, J.J. Soler-Cataluna, J.P. de-Torres, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. Chest., 149 (2016), pp. 45-52
20. I.D. Pavord, S. Lettis, N. Locantore, S. Pascoe, P.W. Jones, J.A. Wedzicha, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β-2 agonist efficacy in COPD. Thorax., 71 (2016), pp. 118-125
21. R. Golpe, D. Dacal, P. Sanjuán-López, I. Martín-Robles, L.A. Pérez-de-Llano. Plasma Eosinophil Count and Patient-Centered Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real-Life Clinical Practice. Arch Bronconeumol., 56 (2020), pp. 129-130

22. S. Suissa, S. Dell'Aniello, P. Ernst. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. Lancet Respir Med., 6 (2018), pp. 855-862
23. D.A. Lipson, F. Barnhart, N. Brealey, J. Brooks, G.J. Criner, N.C. Day, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med., 378 (2018), pp. 1671-1680
24. K.F. Rabe, F.J. Martinez, G.T. Ferguson, C. Wang, D. Singh, J.A. Wedzicha, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med., 383 (2020), pp. 35-48
25. D. Singh, A. Papi, M. Corradi, I. Pavlišová, I. Montagna, C. Francisco, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet., 388 (2016), pp. 963-973
26. A. Papi, J. Vestbo, L. Fabbri, M. Corradi, H. Prunier, G. Cohuet, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet., 391 (2018), pp. 1076-1084
27. J.A. Wedzicha, D. Banerji, K.R. Chapman, J. Vestbo, N. Roche, R.T. Ayers, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med., 374 (2016), pp. 2222-2234
28. S. Pascoe, N. Barnes, G. Brusselle, C. Compton, G.J. Criner, M.T. Dransfield, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. Lancet Respir Med., 7 (2019), pp. 745-756
29. Ficha técnica dupilumab (Dupixent). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_es.pdf [Acceso junio 2026]
30. Ficha técnica mepolizumab (Nucala). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nucala-epar-product-information_es.pdf [Acceso junio 2026]
31. EMA Assesment report for Nucala. Procedure No. EMA/VR/0000257645. Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-vr-0000257645-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso junio 2026]
32. Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. N Engl J Med. 2025 May 1;392(17):1710-1720.
33. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2017 Oct 26;377(17):1613-1629
34. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-320-Dupixent-dupilumab.pdf [Acceso junio 2026]
35. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med. 2024 Jun 27;390(24):2274-2283.
36. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med. 2023 Jul 20;389(3):205-214.
37. Bhatt SP, Freemantle N, Soliman M, Heble J, Cabon Y, Mayen Herrera E, Yang J, Xu Y. Dupilumab Versus Mepolizumab for COPD: Evaluating Efficacy Outcomes Using Placebo-Adjusted Indirect Treatment Comparison. Pulm Ther. 2026 Mar;12(1):201-217.