



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN DEFINITIVO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 001-DETS-IETSI-2026
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BENRALIZUMAB EN PACIENTES
ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE ASMA EOSINOFÍLICA SEVERA**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Firmado digitalmente por
SOLIS RICRA Jenner Ivan FAU
20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 28.09.2026 11:03:37-0500

Setiembre, 2026



Firmado digitalmente por
GOMEZ MORALES Juana FAU
20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 28.09.2026 08:20:30-0500



Firmado digitalmente por
SOTO BARBA Marco Miguel FAU
20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 28.09.2026 11:27:32-0500



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Dr. Alan Raúl Llontop Calderón, médico especialista en Neumología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

El consultor clínico suscribió su declaración de conflicto de intereses, en la cual declaró mantener conflictos de interés con la empresa AstraZeneca Perú S.A., fabricante del producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica severa. Dictamen Definitivo de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 001-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica severa.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Alan Raúl Llontop Calderón, médico especialista en Neumología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico benralizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para la condición de salud de interés. Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Alan Raúl Llontop Calderón, médico especialista en Neumología y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO propuesta por el especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica ^(a) severa ^(b)
Intervención	Terapia inhalatoria ^(c) más benralizumab ^(d)
Comparador	Terapia inhalatoria ^(c) más corticoesteroide oral ^(e)
Outcome	Eficacia - Exacerbación severa ^(f) - Control sintomático del asma ^(g) - Uso de corticoesteroides orales Seguridad - Eventos adversos - Descontinuación por eventos adversos Calidad de vida ^(h)

^(a) Recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ L o ≥ 150 células/ μ L si están recibiendo tratamiento oral con corticoesteroide.

^(b) Paciente que sigue sin controlarse a pesar de una buena adherencia al tratamiento con CI-LABA en dosis altas y del manejo de los factores contribuyentes; o si el paciente necesita CI-LABA en dosis altas para mantener un buen control del asma (Global Initiative for Asthma, 2025). Asimismo, si fue necesario tratamiento oral continuo o casi continuo con corticoesteroide sistémico.

^(c) Terapia de rescate: Salbutamol aerosol para inhalación 100 μ g por dosis, dos a cuatro inhalaciones a demanda. Terapia de mantenimiento: Fluticasona-salmeterol aerosol para inhalación 250 μ g/25 μ g por dosis, > 500 μ g de fluticasona al día.

^(d) Benralizumab 30 mg por vía subcutánea cada 4 semanas por las primeras 3 dosis, y luego cada 8 semanas en lo sucesivo (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2023)

^(e) Prednisona ≥ 10 mg vía oral cada 24 horas.

^(f) La definición de exacerbación severa de asma debe incluir al menos uno de los siguientes criterios: (a) uso de corticosteroides sistémicos (tabletas, suspensión o inyección), o aumento desde una dosis de mantenimiento estable, durante al menos tres días; (b) hospitalización o visita a un servicio de emergencia debido al asma, que requiera corticosteroides sistémicos (Reddel et al., 2009; Tejwani et al., 2021).

^(g) Cambio en el grado en que las manifestaciones del asma son reducidas o eliminadas por el tratamiento, medido con escalas como ACQ (DMI: 0,5 puntos), ACT (DMI: 3 puntos) u otros.

^(h) Calidad de vida específica para pacientes con asma, medido con escalas como SAQ (DMI: 0,5 puntos), AQLQ (DMI: 0,5 puntos) u otros.

Siglas: ACQ (*Asthma Control Questionnaire*), ACT (*Asthma Control Test*), AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*), CI (corticoesteroide inhalado), DMI (diferencia mínima importante), LABA (agonista beta2 de acción prolongada), SAQ (*Severe Asthma Questionnaire*).

II. ASPECTOS GENERALES

El asma es una enfermedad heterogénea asociada a inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por antecedente de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, que varían en el tiempo y en su intensidad, junto con una limitación espiratoria del flujo aéreo de grado variable (Global Initiative for Asthma, 2025). La *Global Initiative for Asthma* (GINA) define el asma severa como un subgrupo del asma de difícil tratamiento¹ que permanece no controlada a pesar de la adherencia a un tratamiento máximo optimizado con CI-LABA² (corticoesteroide inhalado y β 2-agonista de acción prolongada, respectivamente) en dosis altas y del manejo adecuado de los factores contribuyentes, o que empeora al reducir dicho tratamiento (Global Initiative for Asthma, 2025). Por su parte, el asma eosinofílica severa (AES), también conocida como asma severa con eosinofilia, se asocia a un recuento elevado de eosinófilos en sangre; en este sentido, la GINA considera que, en adultos y adolescentes con asma severa que reciben CI a dosis altas, un recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 150 células/ μ L sugiere inflamación de tipo 2³, mientras que un recuento igual o mayor a 300 células/ μ L constituye un umbral comúnmente utilizado para la elegibilidad a terapias biológicas (Global Initiative for Asthma, 2025).

Se estima que el asma afecta a aproximadamente 300 millones de personas en el mundo, con una prevalencia global de 10,5 % en adolescentes y 4,4 % en adultos (García-Marcos et al., 2022; Mortimer et al., 2022). Un estudio realizado en pacientes con diagnóstico de asma en los Países Bajos estimó una prevalencia de asma severa de 3,6 % (IC 95 %: 3,0 a 4,1) (Hekking et al., 2015). Los factores relacionados con una mayor prevalencia de asma incluyen la predisposición genética, la exposición al humo de tabaco, las infecciones virales, la contaminación del aire, la obesidad, el sexo (antes de la pubertad el riesgo es mayor en niños que en niñas), el estrés, exposiciones a

¹ GINA define “asma de difícil tratamiento” como aquel que permanece no controlado a pesar de la prescripción de CI en dosis medias o altas con un segundo controlador (habitualmente un LABA) o con corticosteroide oral de mantenimiento, o que requiere tratamiento en dosis altas para mantener un buen control de los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones.

² Cuando los medicamentos se presentan en el formato fármaco1-fármaco2, se entiende que ambos principios activos están combinados en un solo inhalador/dispositivo. Por ejemplo: budesonida-formoterol.

³ La inflamación de tipo 2 se caracteriza por la presencia de citocinas como la interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, producidas por el sistema inmunitario adaptativo en respuesta al reconocimiento de alérgenos.

alérgenos como los ácaros del polvo, la urbanización, la falta de exposiciones microbianas potencialmente protectoras y el nivel socioeconómico (Stern et al., 2020).

La fisiopatología del asma severa es compleja y heterogénea. De manera general, puede distinguirse un patrón asociado a inflamación de tipo 2 (T2 alta) y otro no predominantemente T2, cada uno con mecanismos inmunológicos distintos (Gyawali et al., 2025). En la vía T2 alta, la exposición a alérgenos, contaminantes o microorganismos induce al epitelio de la vía aérea a liberar alarminas, como la interleucina (IL)-33, IL-25 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP, por sus siglas en inglés), que activan la respuesta inmunitaria. Estas señales favorecen la activación de células dendríticas y la diferenciación de linfocitos T hacia un perfil Th2. Tanto las células Th2 como las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2, por sus siglas en inglés) producen citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, las cuales desempeñan un papel central en la inflamación eosinofílica. La IL-4 y la IL-13 promueven la producción de IgE, mientras que la IL-5 estimula la proliferación, maduración y activación de eosinófilos. En conjunto, estos procesos favorecen broncoconstricción, hipersecreción de moco, inflamación persistente, daño tisular y exacerbaciones. Por otro lado, en el asma no T2 o T2 baja, la inflamación puede ser predominantemente neutrofílica o incluso paucigranulocítica, y también puede estar influida por mediadores epiteliales como TSLP e IL-33, que contribuyen a la hiperreactividad de la vía aérea y a la perpetuación de la respuesta inflamatoria.

El diagnóstico de asma se basa en una historia clínica compatible (tos, sibilancias o disnea episódicas, a menudo con desencadenantes típicos) más la demostración de limitación espiratoria variable (Porsbjerg et al., 2023). El examen físico puede ser normal; aunque si existen hallazgos, las sibilancias suelen ser múltiples, agudas y predominan en la espiración. La evaluación se apoya sobre todo en pruebas de función pulmonar: espirometría pre y posbroncodilatador (preferida) para documentar reversibilidad, mediciones seriadas del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) o del flujo espiratorio pico (variabilidad mayor del 20 %) y, si la espirometría basal es normal, pero persiste la duda, pruebas de broncoprovocación (metacolina, manitol o ejercicio). Los valores de laboratorio pueden identificar desencadenantes y descartar alternativas (hemograma, IgE total y específica), y la radiografía de tórax no es rutinaria, aunque se considera ante rasgos atípicos o en adultos mayores de 40 años con asma moderada-grave de inicio reciente. En relación con el asma de difícil tratamiento, el asma severa y el AES, las definiciones previamente descritas se emplean para su clasificación y/o diagnóstico (Global Initiative for Asthma, 2025).

El manejo farmacológico del asma debe ser individualizado según la frecuencia y severidad de los síntomas, así como el riesgo de exacerbaciones, con dos objetivos principales: aliviar síntomas y prevenir crisis, considerando que pueden ocurrir exacerbaciones graves incluso en pacientes con síntomas leves (Mosnaim, 2023). En las guías de tratamiento (Global Initiative for Asthma, 2025; National Heart Lung and

Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020), el manejo se organiza por “escalones” (*steps*) que aumentan la intensidad terapéutica según el control, y por “vías” (*tracks*) que agrupan estrategias según el tipo de medicación de rescate y terapia de mantenimiento. Asimismo, al iniciar terapia es crucial la educación del paciente a fin de identificar y evitar desencadenantes, promover el uso correcto de los fármacos y elaborar en conjunto un plan de acción. Los pacientes con asma severa suelen requerir un manejo correspondiente al escalón 5, especialmente cuando persisten con mal control, presentan exacerbaciones que requieren glucocorticoides sistémicos o mantienen un alto riesgo de exacerbación a pesar del tratamiento del escalón 4, incluso luego de corregir factores modificables, comorbilidades y verificar una buena adherencia y técnica inhalatoria. En el *National Asthma Education Prevention Program* (NAEPP), el enfoque de tratamiento en el escalón 5 se basa en una intensificación del tratamiento controlador, priorizando como opción preferida CI-LABA en dosis medias a altas más LAMA (antagonista muscarínico de acción prolongada) diario (o triple terapia CI-LAMA-LABA), con SABA (β 2-agonista de acción corta) a demanda (National Heart Lung and Blood Institute & National Asthma Education Prevention Program, 2020). Como alternativa, plantea CI-LABA en dosis medias a altas más LTRA (antagonista del receptor de leucotrienos) diario, también con SABA de rescate. Además, recomienda la evaluación del fenotipo asmático para considerar la posible adición de terapias biológicas. En GINA, el escalón 5 también exige reevaluar factores modificables y confirmar adherencia y técnica, pero su enfoque prioriza una estrategia más guiada por el tipo de inhalador y el esquema de rescate (Global Initiative for Asthma, 2025). Como opción preferida, propone CI-formoterol en dosis medias como mantenimiento y rescate, más LAMA diario. Como alternativa, considera CI-LABA en dosis medias más LAMA diario (o triple terapia CI-LAMA-LABA), con SABA o CI-SABA a demanda. GINA menciona que, si está disponible y es costeable, debe considerarse el uso de un biológico complementario dirigido al tipo 2 en pacientes con exacerbaciones y/o mal control sintomático pese al uso de CI-LABA a dosis altas, que además presenten biomarcadores alérgicos o eosinofílicos, o requieran corticoesteroides orales de mantenimiento. En esta ocasión se solicitó la evaluación de la eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica severa.

Para evaluar la respuesta al tratamiento en el AES se emplean desenlaces clínicos e instrumentos validados que permiten valorar el control de la enfermedad (Khaleva et al., 2023). En este informe, los desenlaces seleccionados a evaluar incluyen exacerbación severa, control sintomático del asma, uso de corticoesteroides orales, seguridad y calidad de vida. En relación con la exacerbación severa, esta debe incluir al menos uno de los siguientes criterios: uso de corticoesteroides sistémicos durante al menos tres días o incremento desde una dosis de mantenimiento estable, u hospitalización o visita a emergencia por asma que requiera corticoesteroides sistémicos (Reddel et al., 2009; Tejwani et al., 2021). En cuanto a instrumentos, el control sintomático del asma se mide con *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) y *Asthma Control Test* (ACT). El ACQ evalúa la frecuencia e intensidad de los síntomas, la limitación de actividades y, en algunas versiones, la función pulmonar, donde puntajes más altos reflejan peor control del asma

(Juniper et al., 1999). El ACT es un cuestionario autoadministrado que valora el control del asma desde la perspectiva del paciente, y puntajes más altos indican mejor control clínico (Nathan et al., 2004). La diferencia mínima importante (DMI)⁴ reportada es de 0,5 puntos para ACQ (Juniper et al., 2006) y de 3 puntos para ACT (Schatz et al., 2009). El uso de corticoesteroides orales se evalúa como uso de mantenimiento, definido como administración diaria o en días alternos, por lo que los cursos cortos de corticoesteroides deben considerarse dentro del desenlace de exacerbación severa (Khaleva et al., 2023). En cuanto a la seguridad, se consideran los eventos adversos y la discontinuación por eventos adversos. Respecto a la calidad de vida, esta se evalúa con *Severe Asthma Questionnaire* (SAQ) y *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ), instrumentos específicos para asma, donde puntajes más altos reflejan mayor afectación en la calidad de vida del paciente (Hyland et al., 2018; Juniper et al., 1992). La DMI reportada es de 0,5 puntos para SAQ (Masoli et al., 2021) y 0,5 puntos para AQLQ (Juniper et al., 1994).

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilos, humanizado y afucosilado (IgG1, kappa), que se une de forma específica a la subunidad alfa del receptor de la interleucina humana 5 (IL-5R α) (Food and Drug Administration, 2024). El receptor IL-5 se expresa específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab le confiere una alta afinidad por los receptores Fc γ R111 presentes en células efectoras inmunitarias, como los linfocitos citolíticos naturales (células NK). Como resultado, se induce apoptosis de eosinófilos y basófilos mediante un aumento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), lo que reduce la inflamación eosinofílica. En el 2019, la *European Medicines Agency* (EMA), actualizó la indicación de benralizumab como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de CI en dosis altas y LABA (European Medicines Agency, 2019). En el 2024, la *Food and Drug Administration* (FDA) actualizó la autorización de comercialización de benralizumab como tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más con asma grave y fenotipo eosinofílico (Food and Drug Administration, 2024).

En el Perú, benralizumab cuenta con registro sanitario vigente por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para el tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica severa (recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 300 células/ μ L, o igual o mayor 150 células/ μ L si están recibiendo tratamiento oral con corticoesteroide) (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2023). La dosis recomendada en la ficha técnica de la DIGEMID para benralizumab es 30 mg a través de inyección subcutánea cada cuatro semanas, por las primeras tres dosis, y luego cada ocho semanas en lo sucesivo (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2023). Si se omite una inyección en una fecha planeada, se debe reanudar la dosificación lo más pronto posible en el régimen indicado; no se debe administrar una dosis doble. Benralizumab está proyectado para tratamiento a largo

⁴ El DMI es el cambio o diferencia más pequeña que los pacientes perciben como importante.

plazo. Se debe tomar la decisión de continuar el tratamiento al menos anualmente según la severidad de la enfermedad y el nivel de exacerbación. Además, la DIGEMID refiere que antes de iniciar tratamiento con benralizumab, se debe optimizar el tratamiento con dosis altas de CI y LABA (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2023). El detalle de su registro se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de benralizumab en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
FASENRA® 30 mg/1 mL	BE01203	ASTRAZENECA PERU S.A.	Jeringa prellenada de un solo uso de vidrio tipo I incoloro x 1 dosis (1 mL)	05/2026
FASENRA® 30 mg/1 mL	BE01399	ASTRAZENECA PERU S.A.	Jeringa prellenada de un solo uso de vidrio tipo I incoloro x 1 dosis (1 mL)	08/2029

Fuente: consulta de Registro Sanitario de Dispositivos Médicos (DIGEMID) realizada el 05 de marzo de 2026. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>

No se encontró información de compras realizada en EsSalud de benralizumab 30 mg/1 mL.

En EsSalud, los pacientes adultos con diagnóstico de AES reciben fluticasona-salmeterol a dosis altas⁵ más salbutamol (CI-LABA más SABA a demanda), respectivamente. Según la especialista solicitante, los pacientes con AES presentan una elevada carga de enfermedad, caracterizada por exacerbaciones recurrentes, hospitalizaciones, deterioro de la calidad de vida y pérdida de productividad. Además, el especialista solicitante sostiene que dichos pacientes con frecuencia dependen de corticoesteroides orales de manera crónica, los cuales se asocian a múltiples desenlaces adversos como cataratas, hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis, problemas dispépticos e incremento del índice de masa corporal. En este contexto, la especialista indicó que benralizumab podría brindar un beneficio adicional no solo para reducir las exacerbaciones, sino también para disminuir el uso de corticoesteroides orales. Por estos motivos, la especialista propuso benralizumab como una terapia adicional en pacientes que no logran un control adecuado y que suelen requerir atención y tratamiento especializado en establecimientos de referencia.

⁵ Mayor de 500 µg de fluticasona al día.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica severa.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica severa. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la Canada's Drug Agency (CDA-AMC), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la Haute Autorité de Santé (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo de asma, tales como: la Global Initiative for Asthma (GINA), el National Asthma Education Prevention Program (NAEPP), la American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS), la British Thoracic Society (BTS), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de ClinicalTrials.gov y la International Clinical Trials Registry Platform.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las **Tablas 1 a 3 del material suplementario**.

La búsqueda de literatura priorizó GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad de benralizumab en pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica severa. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

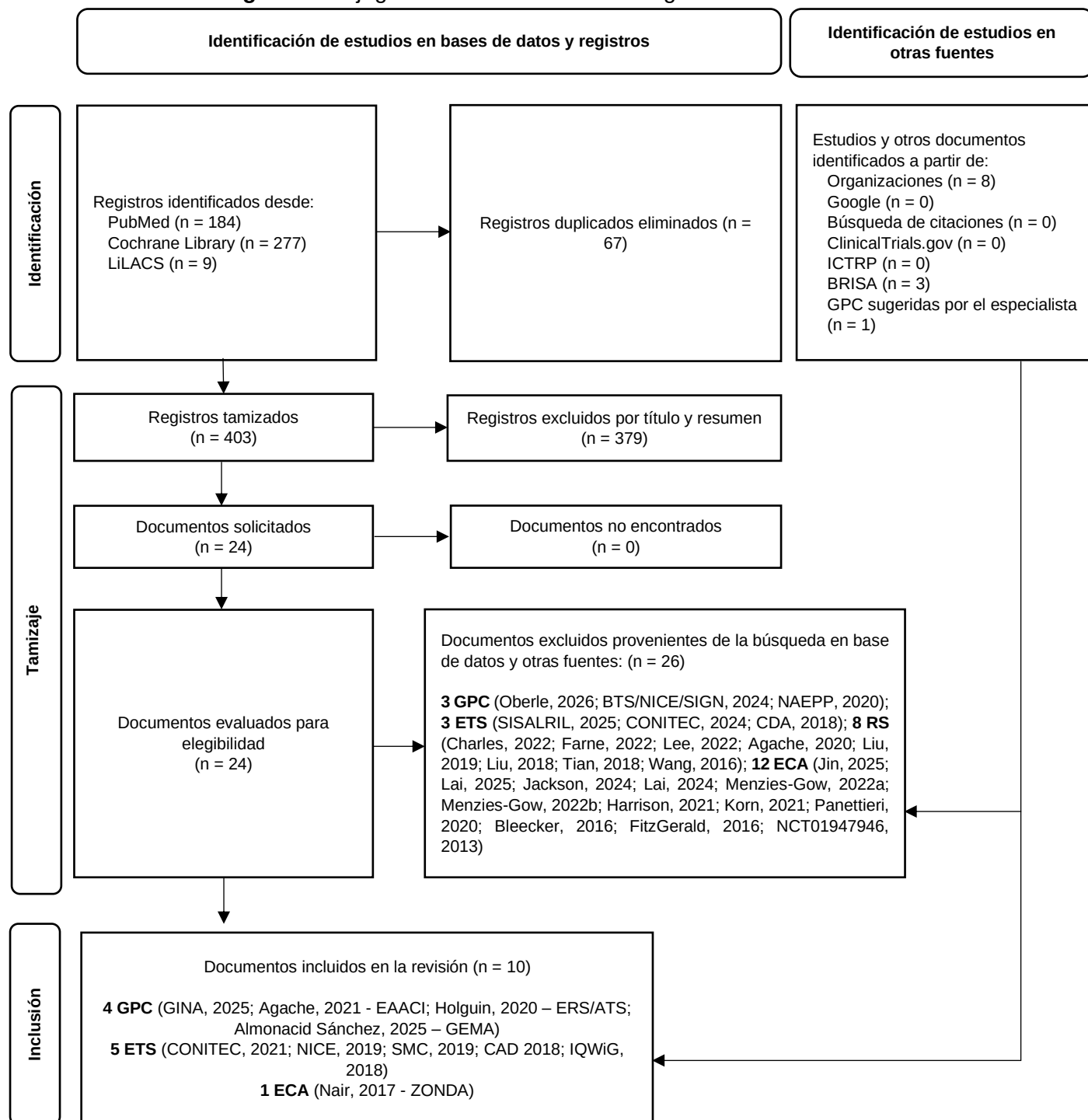
En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del

aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. Posteriormente, un evaluador revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la **Figura 1**.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para GPC, *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para RS, y el *Risk Of Bias 1.0* (RoB 1.0) de Cochrane para ECA. Además, se evaluaron otras limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EO: estudio observacional; ATS: *American Thoracic Society*; BTS: *British Thoracic Society*; CDA: *Canada's Drug Agency*; CONITEC: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*; EAACI: *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; ERS: *European Respiratory Society*; GEMA: *Guía Española para el Manejo del Asma*; GINA: *Global Initiative for Asthma*; IQWiG: *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NAEPP: *National Asthma Education Prevention Program*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; SISALRIL: *Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 3 de marzo de 2026 y se identificaron cuatro GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo: tres mediante la búsqueda sistemática (Global Initiative for Asthma, 2025; Agache et al., 2021; Holguin et al., 2020) y una sugerida por el especialista que envió la solicitud (Almonacid Sánchez, 2025). Además, se identificaron cinco ETS (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 2021; National Institute for Health and Care Excellence, 2019; Scottish Medicines Consortium, 2019; Canada's Drug Agency, 2018; Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018) que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés, y un ECA que evaluó benralizumab en pacientes con uso crónico de corticoesteroides orales (Nair et al., 2017). Los estudios revisados a texto completo y sus motivos de exclusión se presentan en la **Tabla 4 del material suplementario**.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se evaluaron cuatro GPC que emitieron recomendación sobre el uso de benralizumab en pacientes adultos con diagnóstico de AES (Global Initiative for Asthma, 2025; Agache et al., 2021; Holguin et al., 2020; Almonacid Sánchez, 2025). El grupo encargado de elaborar la GPC de la *Global Initiative for Ashtma* (GINA) en el 2025, organismo internacional independiente, recomienda la terapia biológica adicional cuando estén disponibles y sean asequibles, para pacientes con exacerbaciones y/o mal control de síntomas a pesar de tomar al menos CI-LABA en dosis altas, y que tengan biomarcadores alérgicos o eosinofílicos, o que necesiten corticoesteroide oral de mantenimiento (Global Initiative for Asthma, 2025).

Dentro de las opciones biológicas, para el asma eosinofílica grave, GINA recomienda el uso de benralizumab⁶. Entre los criterios de elegibilidad se incluyen la presencia de asma grave, la presencia de más de un número determinado de exacerbaciones graves en el último año⁷ y niveles de eosinófilos en sangre por encima del umbral establecido localmente (generalmente ≥ 150 o ≥ 300 células/ μ L), con la consideración de que dicho umbral puede diferir en pacientes que ya reciben corticoesteroide oral de mantenimiento (Global Initiative for Asthma, 2025). La GINA recomienda benralizumab como terapia biológica adicional, sin asignar explícitamente una fuerza o grado de recomendación. Para esta recomendación, GINA consideró una RS de ECA en pacientes con asma grave y exacerbaciones en el último año reportó que los anti-IL-5 y anti-IL-5R α redujeron las exacerbaciones graves entre un 47 % y 54 % (Agache et al., 2020). Las mejoras en la función pulmonar y el control de síntomas fueron estadísticamente significativas, pero GINA no consideró la DMI para la interpretación de los resultados. En pacientes que requerían corticoesteroide oral de mantenimiento, GINA mencionó que la dosis mediana pudo reducirse aproximadamente un 50 % con benralizumab en comparación con

⁶ Según GINA, el régimen de dosificación recomendado para benralizumab es de 30 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas durante las primeras tres dosis y, posteriormente, cada ocho semanas.

⁷ GINA no especifica el número de exacerbaciones graves.

placebo (Nair et al., 2017). Asimismo, GINA indicó que en pacientes con pólipos nasales y asma eosinofílica grave, benralizumab mejoró los desenlaces subjetivos para ambas condiciones y la calidad de vida (Canonica et al., 2022).

Además, GINA menciona que los potenciales predictores de buena respuesta al tratamiento con anti-IL-5 incluyen: eosinófilos elevados en sangre (fuertemente predictivo), mayor número de exacerbaciones graves en el año previo (fuertemente predictivo), asma de inicio en la adultez, presencia de pólipos nasales, uso de corticoesteroide oral de mantenimiento al inicio del tratamiento, y función pulmonar reducida (VEF₁ menor a 65 % del predicho) (Global Initiative for Asthma, 2025).

La GPC de GINA cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). No obstante, dentro del dominio tres, dos ítems obtuvieron una puntuación comparativamente menor, referidos a los criterios para seleccionar la evidencia y a los métodos utilizados para formular las recomendaciones. GINA elaboró sus recomendaciones como parte de una actualización semestral de evidencia, mediante un proceso estructurado de identificación, tamizaje y evaluación crítica de publicaciones por parte de su comité científico, que valoró la relevancia clínica de los estudios y, por consenso, decidió la incorporación de nueva evidencia y los cambios correspondientes en el informe final, incorporando mecanismos explícitos para la gestión de conflictos de interés⁸.

La GPC elaborada por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) en el 2022, organismo internacional sin fines de lucro, recomienda benralizumab en adultos con asma eosinofílica severa no controlada a pesar de un tratamiento controlador óptimo (Agache et al., 2021). Esta recomendación va dirigida a pacientes con asma severa no controlada con dosis altas de CI más LABA, con recuento basal de eosinófilos en sangre mayor a 300 células/ μ L o mayor a 150 células/ μ L en pacientes dependientes de corticoesteroide oral. La EAACI formuló su recomendación utilizando el enfoque GRADE⁹. Esta recomendación fue fuerte¹⁰ y a favor de benralizumab, con un nivel alto de certeza de la evidencia para los desenlaces de reducción de las exacerbaciones severas y de reducción o suspensión de los corticoesteroides orales en pacientes con recuento de eosinófilos en sangre > 150 células/ μ L. Por otro lado, para los desenlaces de calidad de vida, control del asma

⁸ GINA refiere que la evaluación de la evidencia, el tamizaje y la revisión son realizados por al menos dos miembros sin conflicto, y las decisiones de inclusión/modificación se adoptan por consenso excluyendo a cualquier miembro con conflicto (si la presidencia es autor(a) de la publicación evaluada, se designa una presidencia alterna); una vez acordada la inclusión, un autor o un miembro con algún conflicto puede participar en discusiones posteriores sobre cómo integrar los hallazgos en el informe.

⁹ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

¹⁰ Interpretación de las recomendaciones GRADE para los clínicos en una recomendación fuerte: la mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada, por lo que la adherencia a esta recomendación, según la guía, podría emplearse como criterio de calidad o indicador de desempeño.

y función pulmonar¹¹, la EAACI emitió una recomendación condicional^{12,13} a favor de benralizumab, con un nivel de certeza de la evidencia entre moderado y alto. Además, la EAACI señala que benralizumab presenta un buen perfil de seguridad, aunque en zonas endémicas se recomienda vigilar periódicamente la presencia de infecciones parasitarias.

Para la recomendación, la EAACI sintetizó los resultados de tres ECA doble ciego controlados con placebo (SIROCCO¹⁴, CALIMA¹⁵ y ZONDA¹⁶) (Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016; Nair et al., 2017), que evaluaron benralizumab frente a la atención estándar en pacientes con asma eosinofílica severa. Los ECA incluyeron un total de hasta 1373 participantes, con períodos de seguimiento de entre 28 y 56

¹¹ La EAACI refiere que, aunque el tamaño del efecto es pequeño, podría ser beneficioso en pacientes con función pulmonar muy reducida.

¹² Interpretación de las recomendaciones GRADE para los clínicos en una recomendación condicional: diferentes decisiones pueden ser apropiadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe apoyar una toma de decisiones individualizada y coherente con los valores y preferencias de cada persona; en este contexto, las ayudas para la toma de decisiones pueden ser útiles.

¹³ La EAACI sostiene que, aunque existe certeza alta para la mejoría del control del asma y la calidad de vida, el efecto de benralizumab no alcanzó la DMI; por lo tanto, se formuló una recomendación condicional.

¹⁴ SIROCCO (Bleecker et al., 2016; NCT01928771): ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, realizado en 374 centros de 17 países. Se incluyeron pacientes de 12 a 75 años con peso ≥ 40 kg y diagnóstico médico de asma que requería tratamiento con CI en dosis medias a altas más LABA durante al menos 12 meses previos al enrolamiento, con documentación de tratamiento activo con CI a dosis altas (dosis medias a altas en adolescentes) más LABA durante al menos 3 meses previos al enrolamiento, con o sin corticosteroides orales y controladores adicionales. Se requirió un mínimo de dos exacerbaciones que necesitaron corticosteroides sistémicos en el año previo, VEF1 prebroncodilatador < 80 % del predicho (< 90 % en adolescentes) y puntuación ACQ-6 $\geq 1,5$. Los pacientes fueron estratificados 2:1 según recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 o < 300 células/ μ L, y asignados aleatoriamente (1:1:1) a tres brazos: benralizumab 30 mg cada 4 semanas (Q4W), benralizumab 30 mg cada 8 semanas (Q8W, con las primeras 3 dosis en Q4W), o placebo Q4W, durante 48 semanas como tratamiento añadido al estándar. El desenlace primario fue la tasa anualizada de exacerbaciones versus placebo en pacientes con eosinófilos ≥ 300 células/ μ L.

¹⁵ CALIMA (FitzGerald et al., 2016; NCT01914757): ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, realizado en 303 centros de 11 países. Se incluyeron pacientes de 12 a 75 años con peso ≥ 40 kg y diagnóstico médico de asma que requería tratamiento con CI en dosis medias a altas más LABA durante al menos 12 meses previos al enrolamiento, con documentación de tratamiento activo con CI a dosis altas (dosis medias a altas en adolescentes) más LABA durante al menos 3 meses previos al enrolamiento, con o sin corticosteroides orales y controladores adicionales. Se requirió un mínimo de dos exacerbaciones que necesitaron corticosteroides sistémicos en los 12 meses previos, VEF1 prebroncodilatador < 80 % del predicho (< 90 % en adolescentes) y puntuación ACQ-6 $\geq 1,5$. Los pacientes fueron estratificados 2:1 según recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 o < 300 células/ μ L, y asignados aleatoriamente (1:1:1) a tres brazos: benralizumab 30 mg cada 4 semanas (Q4W), benralizumab 30 mg cada 8 semanas (Q8W, con las primeras 3 dosis en Q4W), o placebo Q4W, durante 56 semanas como tratamiento añadido al estándar. El desenlace primario fue la tasa anualizada de exacerbaciones versus placebo en pacientes con CI en dosis altas más LABA y eosinófilos basales ≥ 300 células/ μ L.

¹⁶ ZONDA (Nair et al., 2017; NCT02075255): ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, de diseño multicéntrico. Se incluyeron adultos con recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ L, diagnóstico de asma en tratamiento con CI en dosis medias a altas más LABA durante al menos 12 meses previos al enrolamiento, con CI en dosis altas más LABA durante al menos 6 meses previos al enrolamiento, y en tratamiento continuo con corticosteroides orales (prednisona o prednisolona, 7,5–40,0 mg/día) durante al menos 6 meses continuos previos al enrolamiento. Los pacientes fueron estratificados según recuento de eosinófilos (≥ 150 a < 300 vs. ≥ 300 células/ μ L) y país, y asignados aleatoriamente (1:1:1) a tres brazos: benralizumab 30 mg cada 4 semanas (Q4W), benralizumab 30 mg cada 8 semanas (Q8W, con las primeras 3 dosis en Q4W), o placebo Q4W, durante 28 semanas como tratamiento añadido al estándar. El desenlace primario fue el porcentaje de cambio en la dosis de corticosteroides orales desde el inicio hasta la semana 28, manteniendo el control del asma.

semanas. En pacientes con asma eosinofílica, EAACI refiere que benralizumab redujo significativamente la tasa anualizada de exacerbaciones en comparación con la atención estándar (razón de tasas de incidencia [RTI]: 0,53; IC 95 %: 0,39–0,72; certeza alta), lo que se traduce en 705 exacerbaciones menos por 1000 pacientes por año (IC 95 %: 915 menos a 420 menos). El control del asma, medido con el ACQ-6, mejoró con una diferencia de medias (DM) de -0,26 puntos (IC 95 %: -0,46 a -0,07; certeza alta), y la calidad de vida evaluada con el AQLQ mostró una DM de +0,23 puntos (IC 95 %: +0,11 a +0,36; certeza alta). En pacientes dependientes de corticoide oral, benralizumab incrementó la probabilidad de lograr una reducción ≥ 50 % en la dosis diaria (riesgo relativo [RR]: 1,76; IC 95 %: 1,26–2,47; certeza alta), equivalente a 284 pacientes más por 1000 que alcanzaron este umbral (IC 95 %: 97 más a 549 más). La función pulmonar mejoró en 140 mL de VEF1 prebroncodilatador (IC 95 %: +90 a +190; certeza moderada). Respecto a la seguridad, los eventos adversos relacionados al fármaco fueron similares entre grupos (RR: 1,41; IC 95 %: 0,87 a 2,27; certeza moderada), y los eventos adversos serios no relacionados a exacerbación no mostraron diferencia estadísticamente significativa (RR: 0,56; IC 95 %: 0,22 a 1,44; certeza baja). El uso de la medicación de rescate no pudo estimarse por ausencia de estudios que reportaran este desenlace.

La EAACI sostiene que niveles más altos de eosinófilos en sangre se asocian con un mayor impacto esperado de benralizumab sobre las exacerbaciones¹⁷, el control del asma, la calidad de vida y la función pulmonar, mientras que ni el estado atópico ni la inmunoglobulina E (IgE) total predicen la magnitud de dicho efecto. Asimismo, la EAACI recomendó benralizumab para reducir las exacerbaciones asmáticas y mejorar la función pulmonar en pacientes con AES y rinosinusitis crónica con pólipos nasales no controlada a pesar del tratamiento óptimo. Todas estas constituyen recomendaciones condicionales a favor de benralizumab.

Por último, EAACI identificó y evaluó críticamente dos estudios de costo-utilidad tipo modelo de Markov para benralizumab en asma eosinofílica severa en adultos: el primero, elaborado por el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) sin financiamiento de la industria en Estados Unidos (Institute for Clinical and Economic Review (ICER) & Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council, 2018), reportó una razón de costo-utilidad incremental (RCUI) de USD 412 000¹⁸ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) con una certeza de evidencia moderada, resultado de limitaciones serias en evidencia indirecta e imprecisión, mientras que el segundo,

¹⁷ La EAACI informa que, para la reducción de exacerbaciones, el RTI fue de 0,77 (IC 95 %: 0,55 a 1,08) en el estrato de 150–299 células/ μ L, de 0,69 (IC 95 %: 0,51 a 0,93) en el de 300–499 células/ μ L, y de 0,50 (IC 95 %: 0,39 a 0,64) en el de ≥ 500 células/ μ L. La mejora en VEF1 prebroncodilatador siguió el mismo patrón: +0,06 L (IC 95 %: -0,04 a 0,16), +0,03 L (IC 95 %: -0,05 a 0,12) y +0,22 L (IC 95 %: 0,15 a 0,29), respectivamente. El control del asma medido con el ACQ-5 mejoró en los tres estratos (diferencias de medias de -0,18, -0,29 y -0,31 puntos, respectivamente), al igual que la calidad de vida (diferencias de medias de +0,19, +0,30 y +0,35 puntos).

¹⁸ El monto de USD 412 000 equivale a S/ 1 430 876,00. Esta conversión se realizó utilizando el tipo de cambio oficial del 20 de marzo de 2026 reportado por el Banco Central de Reserva del Perú (BCRP), el cual se fijó en S/ 3,473 por dólar estadounidense.

desarrollado originalmente por industria y reevaluado críticamente por la Universidad de Exeter a través del *Peninsula Technology Assessment Group* (PenTAG) en el marco de una valoración de tecnología única para el Reino Unido (Tikhonova et al., 2018), reportó un RCUI de GBP 39 135¹⁹ por AVAC con una certeza de evidencia baja, atribuible a las mismas limitaciones de evidencia indirecta e imprecisión junto con el riesgo de sesgo asociado al financiamiento del estudio. La evidencia económica se integró de manera diferenciada en las tablas de evidencia a la decisión (EtD, por sus siglas en inglés) de la GPC. Para los desenlaces de exacerbaciones y reducción de corticoide oral, el dominio de costo-efectividad fue calificado como “varía”. En los desenlaces de control del asma, calidad de vida y función pulmonar, este mismo dominio fue calificado como “sin estudios incluidos”. El dominio de recursos requeridos, en cambio, fue calificado como “varía” en las tres tablas.

La GPC de la EAACI cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). No obstante, el dominio seis obtuvo una puntuación comparativamente menor en sus dos ítems evaluados. En resumen, la EAACI empleó tres RS independientes conducidas por el Centro Cochrane Iberoamericano, con búsqueda en MEDLINE, Embase y CENTRAL mediante estrategias predefinidas y filtros validados, criterios de selección de evidencia operacionalizados por preguntas PICO, y un proceso de formulación de recomendaciones con umbral de consenso del 70 % documentado mediante tablas de evidencia a decisión de acuerdo con la metodología GRADE. La revisión externa incluyó un panel de doce revisores identificados nominalmente, complementada con un período de comentarios públicos. Como limitaciones se identificaron la ausencia de un procedimiento de actualización, la falta de una declaración explícita sobre la fuente de financiación y su posible influencia en el contenido, y la descripción insuficiente del mecanismo de gestión de los conflictos de interés durante la fase de votación y formulación de recomendaciones.

La GPC elaborada en conjunto por la *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society* (ERS/ATS) en el 2020, recomienda los anti-IL-5²⁰ como terapia complementaria para pacientes adultos con asma severa no controlada con un fenotipo eosinofílico y para aquellos con asma severa dependiente de corticoesteroides, independientemente de los niveles de eosinófilos (Holguin et al., 2020). La ERS/ATS formuló su recomendación, utilizando el enfoque GRADE, como condicional²¹ a favor de los anti-IL-5 con un nivel bajo de certeza de la evidencia. Además, la ERS/ATS menciona que los médicos deben considerar no solo los beneficios de los anti-IL-5 sobre

¹⁹ El monto de GBP 39 135 equivale a S/ 181 293,67. Esta conversión se realizó utilizando el tipo de cambio oficial del 20 de marzo de 2026 reportado por el Banco Central de Reserva del Perú (BCRP), el cual se fijó en S/ 4,63252 por libra esterlina.

²⁰ La ERS/ATS evaluó mepolizumab y reslizumab, que se dirigen a la IL-5, y benralizumab, que se dirige al receptor de la IL-5.

²¹ La ERS/ATS formuló una recomendación condicional al respecto, porque los criterios de inclusión entre los estudios no coincidieron de manera consistente con la definición de asma severa de la ERS/ATS.

los desenlaces del asma, sino también su elevado costo y las implicancias que este tiene en términos de costo-efectividad, equidad y factibilidad de implementación.

Para la recomendación que incluyó evidencia sobre benralizumab, la ERS/ATS sintetizó los resultados de cinco ECA doble ciego controlados con placebo: tres estudios fase tres (SIROCCO, CALIMA y ZONDA) (Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016; Nair et al., 2017) y dos estudios fase dos^{22,23} (Castro et al., 2014; Park et al., 2016). Estos ECA evaluaron benralizumab frente a placebo en poblaciones heterogéneas que incluían pacientes con asma moderada a grave y pacientes con asma grave dependiente de corticoesteroides orales. La ERS/ATS refiere que en la población general (12 a 75 años), la tasa anualizada de cualquier exacerbación se redujo con benralizumab vs. placebo (RTI: 0,58; IC 95 %: 0,47 a 0,73), lo que corresponde a 0,64 vs. 1,19 eventos/paciente/año (certeza moderada). En el subgrupo que cumplía criterios ERS/ATS de asma severa²⁴, esta reducción fue más pronunciada (RTI: 0,30; IC 95 %: 0,17 a 0,53), lo que corresponde a 0,54 vs. 1,83 eventos/paciente/año (certeza moderada). El riesgo de sufrir al menos una exacerbación también se redujo en este subgrupo (RR: 0,45; IC 95 %: 0,28 a 0,72), representando 286 pacientes menos por 1000 (IC 95 %: 374 menos a 146 menos; certeza moderada), al igual que las exacerbaciones que requirieron visita a urgencias u hospitalización (RTI: 0,07; IC 95 %: 0,01 a 0,63), con una incidencia de 0,02 vs. 0,32 eventos/paciente/año (certeza moderada). El tiempo hasta la primera exacerbación fue significativamente mayor con benralizumab tanto en la población general (*hazard ratio* [HR]: 0,57; IC 95 %: 0,40 a 0,81; certeza moderada) como en el subgrupo de asma severa (HR: 0,32; IC 95 %: 0,18 a 0,57; certeza moderada).

El control del asma mejoró con una DM de -0,29 puntos en el ACQ-6 (IC 95 %: -0,40 a -0,17; certeza moderada) y en el subgrupo de asma severa la mejoría fue de -0,55 puntos (IC 95 %: -0,86 a -0,24; certeza baja), aunque en ambos casos sin alcanzar la DMI de 0,5 puntos. La calidad de vida medida con el AQLQ mejoró en +0,32 puntos

²² Castro et al., 2014 (NCT01238861): estudio fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, realizado en 33 centros de 10 países. Se incluyeron adultos de 18 a 75 años con asma no controlada con CI en dosis medias a altas más LABA durante al menos 12 meses, con 2 a 6 exacerbaciones en el año previo, VEF1 prebroncodilatador $\geq 40\%$ y $< 90\%$ del predicho, y puntuación ACQ-6 $\geq 1,5$. Los pacientes fueron clasificados como eosinofílicos (índice ELEN positivo o FENO ≥ 50 ppb) o no eosinofílicos, y asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1:1 (eosinofílicos) o 1:1 (no eosinofílicos) a placebo, benralizumab 2 mg, 20 mg o 100 mg, administrados subcutáneamente cada 4 semanas en las primeras 3 dosis y luego cada 8 semanas, durante 52 semanas. El desenlace primario fue la tasa anualizada de exacerbaciones en la población eosinofílica.

²³ Park et al., 2016 (NCT01412736): estudio fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, realizado en 32 centros de Corea del Sur y Japón. Se incluyeron adultos de 20 a 75 años con asma eosinofílica (índice ELEN positivo, eosinófilos en esputo $\geq 2\%$ o FENO ≥ 50 ppb), en tratamiento con CI en dosis medias a altas más LABA durante al menos 12 meses, con 2 a 6 exacerbaciones que requirieron corticosteroides sistémicos en el año previo, VEF1 prebroncodilatador $\geq 40\%$ y $< 90\%$ del predicho, y puntuación ACQ-6 $\geq 1,5$. Los pacientes fueron estratificados por país y dosis de CI, y asignados aleatoriamente (1:1:1:1) a cuatro brazos: placebo, benralizumab 2 mg, 20 mg o 100 mg, administrados subcutáneamente cada 4 semanas en las primeras 3 dosis y luego cada 8 semanas, durante 52 semanas. El desenlace primario fue la tasa anualizada de exacerbaciones a la semana 52.

²⁴ De los cinco ECA incluidos, la ERS/ATS consideró que únicamente ZONDA (Nair et al., 2017) cumplía íntegramente con su definición de asma severa.

(IC 95 %: +0,19 a +0,45; certeza moderada) y en +0,45 puntos en asma severa (IC 95 %: +0,14 a +0,76; certeza baja), sin superar la DMI de 0,5 puntos. La función pulmonar mejoró modestamente: el VEF1 prebroncodilatador aumentó +0,11 L (IC 95 %: +0,06 a +0,16; certeza moderada), sin alcanzar la DMI de 0,23 L. En pacientes dependientes de corticoesteroides orales, la dosis mediana de prednisona se redujo 75 % con benralizumab frente a 25 % con placebo ($p < 0,001$; certeza moderada). Respecto a la seguridad, la frecuencia de cualquier evento adverso fue similar entre grupos (RR: 0,96; IC 95 %: 0,91 a 1,01), traducándose en 30 pacientes menos por 1000 (IC 95 %: 68 menos a 8 más; certeza moderada), resultado que se mantuvo en el subgrupo de asma severa (RR: 0,91; IC 95 %: 0,77 a 1,08), con 74 pacientes menos por 1000 (IC 95 %: 190 menos a 66 más; certeza baja). Los eventos adversos serios fueron menos frecuentes con benralizumab que con placebo en la población general (RR: 0,79; IC 95 %: 0,63 a 1,00), con una reducción absoluta de 28 pacientes menos por 1000 (IC 95 %: 50 menos a 0; certeza moderada), y con una tendencia similar en el subgrupo de asma severa que no alcanzó significancia estadística (RR: 0,51; IC 95 %: 0,22 a 1,20), con 91 pacientes menos por 1000 (IC 95 %: 146 menos a 37 más; certeza baja). Los eventos adversos relacionados al fármaco fueron numéricamente más frecuentes con benralizumab, aunque sin diferencia estadísticamente significativa (RR: 1,44; IC 95 %: 0,95 a 2,19), con 40 pacientes más por 1000 (IC 95 %: 5 menos a 109 más; certeza baja). En conclusión, la ERS/ATS señala que el tratamiento con anti-IL-5 reduce las exacerbaciones en pacientes con AES, y que benralizumab es eficaz para reducir la dosis de corticoesteroides orales en el asma dependiente de estos. Sin embargo, los efectos sobre el control del asma, la calidad de vida y el VEF1 son modestos para todos los anti-IL-5 evaluados y no alcanzan el umbral de la DMI.

Por último, la ERS/ATS formuló una recomendación condicional con un bajo nivel de certeza de evidencia, en la que sugiere utilizar un recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 150 células/ μ L como punto de corte para guiar el inicio del tratamiento anti-IL-5 en adultos con asma severa y antecedentes de exacerbaciones. No obstante, la ERS/ATS aclara que estos umbrales no constituyen un punto de corte absoluto de respuesta, dado que algunos pacientes por debajo de los valores de referencia para cada fármaco (igual o mayor a 150 células/ μ L para mepolizumab, igual o mayor a 300 células/ μ L para benralizumab e igual o mayor a 400 células/ μ L para reslizumab) pueden obtener beneficio clínico. Adicionalmente, señala que el recuento de eosinófilos en esputo no aportaría valor predictivo adicional al del recuento en sangre periférica; que establecer el nivel basal de este biomarcador puede requerir más de una medición, dada su alta variabilidad y su susceptibilidad a la reducción por el uso de corticoesteroides sistémicos e inhalados; y que se desconoce si los niveles obtenidos durante períodos de exacerbación son mejores predictores de respuesta al tratamiento que los medidos en períodos de estabilidad clínica.

La GPC de la ERS/ATS cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). En resumen, la ERS/ATS empleó búsquedas en cuatro bases

de datos (MEDLINE In-Process, MEDLINE, Embase y Cochrane Central) conducidas por bibliotecarios especializados, con criterios de selección definidos por preguntas PICO y evaluación de la certeza de la evidencia mediante la metodología GRADE, con relación explícita entre cada recomendación y la evidencia que la sustenta. El balance de beneficios, efectos adversos y costos está estructurado por pregunta PICO e integrado en las tablas de evidencia a decisión disponibles en el material suplementario. Como limitaciones se identificaron la ausencia de la estrategia de búsqueda completa en los documentos accesibles, un procedimiento de actualización reducido a una declaración de intención sin criterios ni plazos operacionalizados, y una revisión externa que no identifica revisores ni describe su metodología. En cuanto a la independencia editorial, la financiación por parte de la ERS y la ATS está declarada, aunque sin una afirmación formal de no influencia en el contenido; los conflictos de interés fueron reportados individualmente y gestionados mediante la exclusión de los miembros implicados de la votación en los ítems donde tenían conflicto relevante.

Con relación a la GPC sugerida por el especialista, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.5 edición 2025, fue elaborada por el Comité Ejecutivo GEMA con la participación de las principales sociedades científicas españolas y portuguesas vinculadas al manejo del asma. Esta guía recomienda benralizumab como tratamiento de la AES no controlada (Almonacid Sánchez, 2025). GEMA formuló su recomendación utilizando algunas características del enfoque GRADE, sin aplicarlo de forma completa, con fuerza robusta (R1)²⁵ y una certeza de evidencia de A a C²⁶.

GEMA sustenta esta recomendación en los ECA SIROCCO y CALIMA (Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016), en los que sostiene que se demostró reducción de las exacerbaciones graves, mejoría de la función pulmonar y disminución de los síntomas de asma, particularmente en los pacientes con eosinófilos igual o mayor a 300 células/ μ L o igual o mayor a 150 células/ μ L que además recibían corticoesteroide oral de mantenimiento. Asimismo, GEMA refiere que benralizumab demostró una reducción significativa de la dosis de corticoesteroide oral, e incluso su retirada, con base en el ECA ZONDA (Nair et al., 2017). GEMA también menciona que estudios de seguimiento a dos y cinco años (BORA y MELTEMI, respectivamente) validan los resultados de eficacia y seguridad observados en los ECA con benralizumab (Busse et al., 2019; Korn et al., 2021), y que estudios posteriores realizados en condiciones de práctica clínica habitual muestran disminución de las exacerbaciones, mejoría de la calidad de vida y reducción del uso de corticoesteroide oral (Martínez-Moragón et al.,

²⁵ GEMA clasifica sus recomendaciones en dos niveles: robustas (R1), en las que el grupo elaborador confía en que la intervención conlleva más beneficios que riesgos, y débiles (R2), en las que existe incertidumbre sobre si su aplicación conlleva más beneficios que riesgos.

²⁶ GEMA clasifica la calidad de la evidencia en cuatro categorías: A, que proviene de revisiones sistemáticas de ECA con o sin metaanálisis, y de ECA con bajo riesgo de sesgo, con evidencia que proviene de un número sustancial de estudios bien diseñados con resultados consistentes; B, que proviene de revisiones sistemáticas de ECA con o sin metaanálisis, y de ECA con riesgo de sesgo moderado, con evidencia que proviene de un número limitado de estudios y/o con resultados inconsistentes; C, que proviene de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados; y D, que corresponde a experiencia clínica o literatura científica que no puede incluirse en la categoría C.

2021). No obstante, estos estudios de seguimiento presentan limitaciones relevantes. BORA no incluyó a los pacientes provenientes de ZONDA. MELTEMI sí los incluyó, pero corresponde a un estudio de extensión sin grupo control, al igual que ORBE.

La GPC GEMA cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010) (ver **Tabla 5 del material suplementario**). En resumen, GEMA basó su actualización en una búsqueda sistemática de la edición previa, complementada con una revisión anual de artículos publicados en revistas de alto impacto a cargo de una comisión fija de cuatro expertos (proGEMA), y clasificó la calidad de la evidencia en cuatro niveles (A a D) según el diseño de los estudios y su riesgo de sesgo, incorporando algunas características del marco GRADE sin aplicarlo de forma completa. Las recomendaciones se clasificaron en robustas (R1) o débiles (R2) ponderando la calidad de la evidencia, el balance de beneficios y riesgos, los costos y los valores de los pacientes, mediante consenso entre redactores y revisores. La guía fue sometida a revisión externa. Como limitaciones se identificaron la ausencia de una discusión explícita sobre las fortalezas y limitaciones del conjunto global de la evidencia, más allá de la clasificación individual por ítem; una estrategia de búsqueda para la actualización anual poco detallada, sin bases de datos ni criterios de selección operacionalizados; y que el proceso de ponderación de beneficios, riesgos, costos y valores de los pacientes se describe de forma general en la metodología, sin trazabilidad ni justificación explícita para cada recomendación individual. En cuanto a la independencia editorial, GEMA declara que los puntos de vista de las entidades financiadoras no influyeron en el contenido, aunque el prólogo incluye un agradecimiento explícito a la industria farmacéutica que la financió; los conflictos de interés de los redactores fueron declarados de forma individual, sin describir un procedimiento de gestión o abordaje de dichos conflictos.

Se evaluaron cinco ETS para este informe (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 2021; National Institute for Health and Care Excellence, 2019; Scottish Medicines Consortium, 2019; Canada's Drug Agency, 2018; Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018). La ETS elaborada por la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil en el 2021, evaluó benralizumab²⁷ y mepolizumab para pacientes adultos con AES no controlada con dosis alta de CI más LABA, con o sin corticoesteroide oral (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 2021). La CONITEC concluyó que, si bien ambos medicamentos demostraron eficacia en el tratamiento de la AES refractaria, únicamente mepolizumab fue recomendado para su incorporación al Sistema Único de Saúde (SUS). La no incorporación de benralizumab se fundamentó en su precio elevado respecto a mepolizumab y en la

²⁷ La CONITEC señala que la dosis recomendada de benralizumab en adultos (igual o mayor a 18 años) es de 30 mg mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las primeras 3 dosis y, a partir de entonces, cada 8 semanas. Por tratarse de un medicamento indicado para el tratamiento de mantenimiento de una enfermedad crónica, no existe un período de uso definido, siendo la duración del tratamiento dependiente de la respuesta individual del paciente.

ausencia de estudios comparativos directos entre ambos fármacos en términos de eficacia y seguridad. Dicha decisión fue adoptada por unanimidad.

Para esta conclusión, la CONITEC realizó una búsqueda sistemática de la evidencia e identificó seis ECA con benralizumab (Nair et al., 2017; Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016; Park et al., 2016; Nowak et al., 2015; Castro et al., 2014) y dos RS con MA (Farne et al., 2017; Tian et al., 2018). Los tipos de estudios elegibles fueron ECA y RS, con o sin MA. Adicionalmente, la CONITEC realizó un MA propio para el desenlace exacerbaciones en benralizumab, incluyendo a SIROCCO, CALIMA y ZONDA (Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016; Nair et al., 2017). Con base en este cuerpo de evidencia, se construyeron tablas de resumen de hallazgos aplicando GRADE. La CONITEC no especifica explícitamente qué ECA sustentan cada desenlace de las tablas GRADE, señalando únicamente el número de estudios incluidos por celda.

La CONITEC reporta que, en pacientes adultos con AES, benralizumab redujo las exacerbaciones frente a placebo (HR: 0,62; IC 95 %: 0,55 a 0,70), lo que equivale a 131 exacerbaciones menos por 1000 pacientes (IC 95 %: 103 menos a 155 menos; certeza alta). El control de síntomas, medido con el ACQ, mostró una DM de -0,20 (IC 95 %: -0,29 a -0,11; certeza alta), pero no alcanzó la DMI de 0,5 puntos. La calidad de vida evaluada con el AQLQ mostró una DM de +0,23 (IC 95 %: +0,11 a +0,35; certeza alta), pero igualmente por debajo de la DMI de 0,5 puntos. Las hospitalizaciones se redujeron (HR: 0,61; IC 95 %: 0,44 a 0,83), equivalente a 44 eventos menos por 1000 pacientes (IC 95 %: 19 menos a 62 menos; certeza moderada). La función pulmonar mejoró en una DM de 0,10 L de VEF1 prebroncodilatador (IC 95 %: 0,05 a 0,14 L; certeza alta), aunque la CONITEC calificó este efecto como modesto y cuestionó su relevancia clínica. En pacientes con uso de corticoesteroide oral, la probabilidad de lograr una reducción igual o mayor a 50 % de la dosis basal fue mayor con benralizumab (HR: 1,82; IC 95 %: 1,34 a 2,50), equivalente a 299 pacientes más por 1000 que alcanzaron este umbral (IC 95 %: 125 más a 546 más; moderada). Finalmente, los eventos adversos fueron similares entre grupos, con una tasa de 74,2 % en el grupo placebo vs. 74,4 % en el grupo benralizumab (HR: 0,986; IC 95 %: 0,924 a 1,053; certeza alta).

La CONITEC construyó un modelo de Markov para evaluar la costo-efectividad con un horizonte temporal de 20 años desde la perspectiva del SUS, utilizando como comparador el tratamiento estándar (CI más LABA con o sin corticoesteroide oral), con una tasa de descuento de 5 % anual y como desenlaces de interés las exacerbaciones y las hospitalizaciones. Los resultados mostraron que, si bien benralizumab presentó mayor efectividad que el tratamiento estándar, su costo fue sustancialmente mayor, con una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de R\$ 83.151,9128 por episodio de exacerbación con necesidad de hospitalización evitado, frente a R\$ 18.910,7429 para

28 El monto de R\$ 83.151,91 equivale a S/ 54,504.41. Esta conversión se realizó utilizando el tipo de cambio oficial del 20 de marzo de 2026 reportado por el Banco Central de Reserva del Perú (BCRP), el cual se fijó en S/ 0,65548 por real brasileño.

29 El monto de R\$ 18.910,74 equivale a S/ 12,395.61.

mepolizumab. El análisis de sensibilidad confirmó que el precio del medicamento fue el principal determinante de la RCEI en ambos casos, por lo que la CONITEC concluyó que benralizumab no resultó costo-efectivo en el contexto del SUS. En cuanto al impacto presupuestario, estimado sobre una población elegible de aproximadamente 75 000 pacientes, la incorporación de benralizumab representaría un impacto incremental de R\$ 3.402.467.914,76³⁰ en cinco años, considerando un costo directo anual medio por paciente de R\$ 74.187,68³¹, más del doble del correspondiente a mepolizumab. Estas conclusiones son específicas del sistema de salud público de Brasil y sus precios de referencia, por lo que su extrapolación a EsSalud requiere verificación. Adicionalmente, la CONITEC consideró que la vía de administración subcutánea y la posología bimestral de benralizumab representan una ventaja de comodidad, aunque señaló que la decisión de incorporar inhibidores de IL-5 debe ponderar la disponibilidad de redes de atención y la capacidad presupuestaria regional, sin haber desarrollado análisis formales de equidad ni de recursos humanos.

La ETS elaborada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido en el 2019, evaluó benralizumab para pacientes adultos con AES (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). El NICE recomendó benralizumab³² como terapia adicional, para el tratamiento del AES inadecuadamente controlada en adultos a pesar del tratamiento de mantenimiento con CI en dosis alta y LABA. La recomendación aplica únicamente a personas que hayan acordado y seguido el plan de tratamiento estándar optimizado, y que cumplan alguno de los siguientes criterios de elegibilidad: recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 300 células/ μ L con cuatro o más exacerbaciones que requirieron corticoesteroides sistémicos en los 12 meses previos, o uso de corticoesteroide oral de mantenimiento equivalente a al menos prednisolona 5 mg por día durante los seis meses previos (es decir, criterios de elegibilidad para mepolizumab); o recuento de eosinófilos igual o mayor a 400 células/ μ L con tres o más exacerbaciones que requirieron corticoesteroides sistémicos en los últimos 12 meses (es decir, criterios de elegibilidad para reslizumab). La recomendación está condicionada a que la empresa AstraZeneca provea el medicamento conforme al acuerdo comercial establecido. En caso de que benralizumab, mepolizumab o reslizumab sean igualmente adecuados para el paciente, el NICE establece que debe iniciarse el tratamiento con la opción de menor costo, considerando tanto el precio del medicamento como los costos de administración. Respecto a la continuidad del tratamiento, a los 12 meses debe suspenderse benralizumab si el asma no ha respondido adecuadamente, o continuarse con evaluación anual de la respuesta si esta ha sido adecuada, definiéndose respuesta adecuada como una reducción clínicamente significativa en el número de exacerbaciones severas que requieren corticoesteroides

³⁰ El monto de R\$ 3.402.467.914,76 equivale a S/ 2,230,249,668.77.

³¹ El monto de R\$ 74.187,68 equivale a S/ 48,628.54.

³² El NICE refiere que, según la autorización de comercialización, la dosis recomendada de benralizumab es de 30 mg cada 4 semanas para las primeras 3 dosis y posteriormente cada 8 semanas, administrada mediante inyección subcutánea con una jeringa precargada.

sistémicos, o una reducción clínicamente significativa en el uso continuo de corticoesteroide oral manteniendo o mejorando el control del asma.

La evidencia utilizada en la ETS fue enviada por la compañía farmacéutica AstraZeneca, y revisada por la *Peninsula Technology Assessment Group* (PenTAG), para su posterior evaluación por el comité del NICE. El NICE evaluó benralizumab como terapia adicional al tratamiento estándar en adultos con AES inadecuadamente controlada. El comité rechazó la población mixta propuesta por AstraZeneca (eosinófilos ≥ 300 células/ μL con 3 o más exacerbaciones o uso de corticoesteroide oral de mantenimiento) por considerar que combinaba pacientes con distinta severidad y distintas opciones terapéuticas disponibles en el *National Health Service* (NHS), y en su lugar estratificó la evaluación en tres subpoblaciones con sus respectivos comparadores. La primera subpoblación correspondió a pacientes elegibles para mepolizumab (eosinófilos ≥ 300 células/ μL con cuatro o más exacerbaciones en los 12 meses previos o uso de corticoesteroide oral de mantenimiento equivalente a al menos prednisolona 5 mg/día por seis meses), en quienes se comparó benralizumab con mepolizumab. La segunda subpoblación correspondió a pacientes elegibles para reslizumab (eosinófilos ≥ 400 células/ μL con 3 o más exacerbaciones en los 12 meses previos), en quienes se comparó benralizumab con reslizumab. La tercera subpoblación correspondió a pacientes no elegibles para ningún biológico (eosinófilos entre 300 y 399 células/ μL , exactamente 3 exacerbaciones y sin uso de corticoesteroide oral), para quienes el único comparador disponible fue el tratamiento estándar³³. El comité concluyó además que no existía evidencia suficiente para ampliar el acceso a benralizumab para pacientes con enfermedad menos severa que los criterios establecidos para los biológicos existentes.

El NICE consideró la evidencia clínica de tres ECA (SIROCCO, CALIMA y ZONDA) (Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016; Nair et al., 2017). Los resultados agrupados de SIROCCO y CALIMA mostraron que benralizumab redujo la tasa anual de exacerbaciones en 43% versus placebo en la población por intención de tratar (RR: 0,57; IC 95 %: 0,47 a 0,69), y en 53 % en el subgrupo con eosinófilos ≥ 300 células/ μL y tres o más exacerbaciones (RR: 0,47; IC 95 %: 0,32 a 0,67). Los datos de ZONDA mostraron que benralizumab redujo la dosis mediana de corticoesteroide oral en 75 % desde la línea de base, frente a 25 % con placebo (diferencia mediana de tratamiento 37,5 %; IC 95 %: 20,8 a 50,0). El NICE señaló que el beneficio absoluto es mayor en pacientes con mayor número de exacerbaciones previas y mayor recuento de eosinófilos. Para pacientes no elegibles para ningún biológico, el NICE identificó una razón de tasas de exacerbaciones marginales de 0,39 en un análisis de subgrupo agrupado de SIROCCO y CALIMA; sin embargo, concluyó que este análisis se basó en un número pequeño de pacientes y que es prematuro ampliar la elegibilidad a esta población a partir de datos tan limitados. En relación con la comparación entre biológicos, el comité concluyó que la efectividad clínica relativa de benralizumab frente

³³ El NICE señala que el tratamiento estándar consiste en CI en dosis alta más LABA, con la posibilidad de añadir corticoesteroide oral cuando el asma persiste sin control.

a mepolizumab y reslizumab permanece incierta, dado que el método empleado para la comparación con mepolizumab no fue considerado suficientemente robusto y la equivalencia asumida con reslizumab careció de respaldo.

El NICE construyó un modelo de Markov de cuatro estados para evaluar la costo-efectividad de benralizumab frente a mepolizumab, reslizumab y tratamiento estándar, con evaluación de respuesta a las 52 semanas y reanálisis anual posterior. Los costos se calcularon utilizando los precios con descuento confidencial del Patient Access Scheme (PAS), tanto para benralizumab como para los comparadores, por lo que los valores exactos no son de acceso público. Los resultados de costo-efectividad fueron diferenciados por subpoblación. Para pacientes elegibles para mepolizumab, la RCEI de benralizumab versus mepolizumab fue inferior a £20.00034 por AVAC ganado, por lo que se consideró costo-efectivo. Para pacientes elegibles para reslizumab, benralizumab resultó costo-efectivo frente a reslizumab, con ventaja adicional por su vía de administración subcutánea frente a la intravenosa de reslizumab. Para pacientes no elegibles para ningún biológico, la RCEI de benralizumab vs. tratamiento estándar se situó entre £38.30435 y £45.40636 por AVAC ganado, superando el umbral considerado costo-efectivo por el NHS, por lo que no se recomendó en esta subpoblación. El análisis de sensibilidad identificó la proporción de pacientes con corticoesteroide oral de mantenimiento al inicio como la principal fuente de incertidumbre en el modelo. Cabe señalar que estas conclusiones son específicas del contexto del Reino Unido y su extrapolación a EsSalud requiere verificación, dado que los precios de adquisición, la estructura de costos y el umbral local de costo-efectividad pueden diferir.

La ETS elaborada por el Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia en el 2019, evaluó benralizumab para pacientes adultos con AES (Scottish Medicines Consortium, 2019). El SMC aceptó benralizumab para uso restringido en Escocia como terapia adicional de mantenimiento en adultos con AES inadecuadamente controlada a pesar de CI en dosis alta más LABA, con la siguiente restricción: pacientes con eosinófilos en sangre igual o mayor a 150 células/ μ L y cuatro o más exacerbaciones previas que requirieron corticosteroides sistémicos en los 12 meses anteriores, o tratamiento con corticoesteroide oral de manera continua durante los seis meses previos. La recomendación está condicionada a la disponibilidad del PAS o un precio de lista equivalente o inferior.

La evidencia utilizada en la ETS fue enviada por la compañía farmacéutica AstraZeneca y evaluada por el SMC. La evidencia identificada provino de tres ECA: SIROCCO, CALIMA y ZONDA (Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016; Nair et al., 2017). En el análisis agrupado de SIROCCO y CALIMA, en pacientes con eosinófilos igual o mayor

34 El monto de £20.000 equivale a S/ 92,650.40. Esta conversión se realizó utilizando el tipo de cambio del 20 de marzo de 2026 reportado por el Banco Central de Reserva del Perú (BCRP), el cual se fijó en S/ 4,63252 por libra esterlina.

35 El monto de £38.304 equivale a S/ 177,444.05.

36 El monto de £45.406 equivale a S/ 210,344.20.

a 300 células/ μ L bajo CI en dosis alta más LABA, benralizumab redujo la tasa anual de exacerbaciones frente a placebo (SIROCCO: RTI 0,49; IC 95 %: 0,37 a 0,64; CALIMA: RTI: 0,72; IC 95 %: 0,54 a 0,95). El análisis agrupado de ambos estudios reportó una tasa anual de exacerbaciones de 0,66 vs. 1,14 para placebo (RTI: 0,58; IC 95 %: 0,48 a 0,70). En el subgrupo con eosinófilos igual o mayor a 150 células/ μ L y cuatro o más exacerbaciones en el año previo, la razón de tasas fue 0,61 (IC 95 %: 0,39 a 0,93). Por su parte, ZONDA mostró una reducción mediana de la dosis de corticoesteroide oral de 75 % con benralizumab vs. 25 % con placebo (diferencia mediana 38 %; IC 95 %: 21 a 50 %). En relación con la seguridad, el SMC sostiene que benralizumab demostró un perfil de seguridad generalmente favorable y consistente en los tres ECA. En el análisis agrupado de SIROCCO y CALIMA, la proporción de pacientes con algún evento adverso fue similar entre benralizumab y placebo (74 % vs. 78 %), al igual que los eventos adversos graves (12 % vs. 14 %), siendo las más frecuentes nasofaringitis, empeoramiento del asma e infección de vías respiratorias superiores. Las reacciones en el sitio de inyección fueron levemente más frecuentes con benralizumab, aunque de intensidad predominantemente leve, y los datos preliminares de los estudios de extensión no evidenciaron nuevas señales de seguridad ni incremento en eventos adversos graves con el uso prolongado. Para la comparación indirecta con mepolizumab, AstraZeneca presentó una MAIC³⁷ en la que no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de exacerbaciones ni función pulmonar, aunque con limitaciones metodológicas reconocidas. Los expertos clínicos consultados por el SMC consideraron benralizumab como una alternativa terapéutica a mepolizumab, con ventaja en conveniencia por su posología bimensual y administración en jeringa precargada sin necesidad de reconstitución.

El SMC realizó un análisis de minimización de costos comparando benralizumab versus mepolizumab, considerado el comparador más relevante en Escocia, con un horizonte temporal de cinco años. El análisis incorporó costos de medicamento, administración y monitoreo. A precios de lista, el costo total por paciente en cinco años fue de £63.681³⁸ para benralizumab versus £55.815³⁹ para mepolizumab, con un costo incremental de £7.86640 favorable a mepolizumab. Sin embargo, benralizumab presentó ventajas en costos de administración por requerir menor tiempo de enfermería y menor frecuencia de visitas. Los resultados con precios PAS no pudieron publicarse por confidencialidad comercial, aunque el SMC confirmó que, una vez aplicado el descuento del PAS para benralizumab y considerado el PAS vigente para mepolizumab, benralizumab demostró ser una opción económicamente justificable frente a mepolizumab, respaldando así la recomendación de uso. El impacto presupuestario estimó una población elegible de 5497 pacientes en el año uno, creciendo a 5867 en el año cinco, con estimaciones

³⁷ MAIC (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*): comparación indirecta ajustada por ponderación. Es un método estadístico utilizado para comparar indirectamente dos tratamientos cuando no existen ensayos clínicos que los comparen de forma directa.

³⁸ El monto de £63.681 equivale a S/ 295,003.51.

³⁹ El monto de £55.815 equivale a S/ 258,564.10.

⁴⁰ El monto de £7.866 equivale a S/ 36,439.40.

confidenciales de la tasa de adopción⁴¹ del medicamento proporcionadas por AstraZeneca. Estas conclusiones son específicas del contexto de salud de Escocia y sus precios negociados, por lo que su extrapolación a EsSalud requiere verificación.

La ETS elaborada por la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC) de Canada en el 2018, evaluó benralizumab para pacientes adultos con AES (Canada's Drug Agency, 2018). La CDA-AMC recomendó su reembolso como terapia adicional de mantenimiento en adultos con AES inadecuadamente controlada a pesar de CI en dosis altas más uno o más controladores adicionales del asma, como los LABA, siempre que se cumpliera uno de los siguientes criterios: recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 300 células/ μ L y dos o más exacerbaciones asmáticas clínicamente significativas en los 12 meses previos, o recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor a 150 células/ μ L y tratamiento crónico con corticoesteroide oral. Además, señaló que benralizumab no debía prescribirse a pacientes fumadores ni utilizarse en combinación con otros biológicos empleados para tratar el asma. La recomendación estuvo condicionada a que los pacientes fueran manejados por un médico con experiencia en el tratamiento del asma y a que el costo del tratamiento no excediera el del inhibidor de IL-5 reembolsado de menor costo para la AES.

La recomendación de la CDA-AMC se sustentó en una RS que incluyó tres ECA doble ciego de benralizumab (CALIMA, SIROCCO y ZONDA) (Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016; Nair et al., 2017) y en una crítica de la evaluación farmacoeconómica presentada por el fabricante AstraZeneca, además del aporte de un experto clínico y de grupos de pacientes. En relación con la eficacia, CDA-AMC sostuvo que benralizumab fue superior a placebo en los ECA CALIMA, SIROCCO y ZONDA. Para exacerbaciones, la RTI fue 0,72 (IC 95 %: 0,54 a 0,95) en el ECA CALIMA y 0,49 (IC 95 %: 0,37 a 0,64) en el ECA SIROCCO. En el ECA ZONDA también fue menor, con una RTI de 0,30 (IC 95 %: 0,17 a 0,53), aunque este análisis no fue ajustado por comparaciones múltiples. En ZONDA, además, benralizumab logró una mayor reducción de la dosis de corticoesteroide oral, con una diferencia estimada entre grupos de 37,5 % (IC 95 %: 20,8 % a 50,0 %), y 30 % de los pacientes logró una reducción del 100 % de la dosis, frente a 11 % con placebo. En síntomas, la puntuación total de asma mejoró en CALIMA, con una diferencia de medias por mínimos cuadrados (DMMC) de -0,23 (IC 95 %: -0,43 a -0,04), y en SIROCCO, con una DMMC de -0,25 (IC 95 %: -0,45 a -0,06). Asimismo, el ACQ-6 mostró mejoría en CALIMA, con una DMMC de -0,25 (IC 95 %: -0,44 a -0,07), y en SIROCCO, con una DMMC de -0,29 (IC 95 %: -0,48 a -0,10). En relación con la seguridad, la CDA-AMC menciona que la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 10% con benralizumab frente a 14 % con placebo en CALIMA, de 14 % en ambos grupos en SIROCCO y de 10 % frente a 19 % en ZONDA. Los retiros por eventos adversos fueron poco frecuentes, con 2 % frente a 1 % en CALIMA, 2 % frente a 1 % en SIROCCO y 4 % frente a 3 % en ZONDA. Asimismo, las infecciones del tracto respiratorio superior ocurrieron con frecuencias

⁴¹ Proporción de pacientes elegibles que efectivamente iniciarían el tratamiento con benralizumab.

similares entre grupos en los tres estudios: 9 % frente a 10 % en CALIMA, 8 % frente a 9 % en SIROCCO y 7 % en ambos grupos en ZONDA.

La evaluación económica fue presentada por AstraZeneca y revisada críticamente por la CDA-AMC, entidad que, además, llevó a cabo un reanálisis del modelo de costo-efectividad. En relación con esta evaluación, la CDA-AMC señaló que, al precio presentado de \$3,876.92⁴² por jeringa, benralizumab más tratamiento estándar⁴³ presentó una RCUI de \$1,534,803⁴⁴ por AVAC frente a tratamiento estándar solo en la población objetivo para reembolso, por lo que no sería costo-efectivo bajo las condiciones evaluadas. Los resultados fueron especialmente sensibles a los supuestos sobre utilidades, al uso continuado de biológicos en no respondedores y a la proporción de pacientes con uso crónico de corticoesteroide oral. En el subgrupo con uso crónico de corticoesteroide oral durante al menos seis meses, la RCUI fue de \$62,209⁴⁵ por AVAC, aunque todavía requeriría una reducción de precio de 15 % para situarse por debajo de \$50,000⁴⁶ por AVAC. Para la población general candidata a reembolso, se estimó que sería necesaria una reducción de precio de más de 95 %. Además, ante la falta de evidencia comparativa clara, la CDA-AMC asumió similar eficacia y seguridad de benralizumab frente a mepolizumab y omalizumab. Además, concluyó que benralizumab fue más costoso, por lo que se requeriría una reducción adicional de entre 4 % y 7 %, o de 1 % a 3 % al considerar los costos de administración, para que no resultara más costoso que estos otros biológicos.

La ETS elaborada por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, por sus siglas en alemán) de Alemania en el 2018, evaluó benralizumab para pacientes adultos con AES (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018). El IQWiG determinó que el beneficio adicional de benralizumab no quedó demostrado como tratamiento adicional de mantenimiento en pacientes adultos con AES inadecuadamente controlada a pesar de CI en dosis alta más LABA, en comparación con la terapia comparadora adecuada⁴⁷ (ACT, por sus siglas en alemán).

La evidencia utilizada en la ETS fue enviada por la compañía farmacéutica AstraZeneca y evaluada por el IQWiG, por encargo del G-BA. El IQWiG sostiene que AstraZeneca

⁴² El monto de \$3,876.92 equivale a S/ 9,822.40. Esta conversión se realizó utilizando el tipo de cambio del 20 de marzo del 2026 reportado por el Banco Central de Reserva del Perú (BCRP), el cual se fijó en S/ 2,533,557 por dólar canadiense.

⁴³ La CADTH definió el tratamiento estándar como el uso de CI en dosis altas + LABA ± corticoesteroide oral, sin terapia biológica adicional.

⁴⁴ El monto de \$1,534,803 equivale a S/ 3,888,510.88.

⁴⁵ El monto de \$62,209 equivale a S/ 157,610.05.

⁴⁶ El monto de \$50,000 equivale a S/ 126,677.85.

⁴⁷ La ACT es el comparador definido por el Comité Federal Conjunto (G-BA, por sus siglas en alemán). El G-BA es el máximo órgano de autogobierno del sistema de salud alemán, y es quien encarga al IQWiG las evaluaciones de beneficio adicional de nuevos medicamentos. Para benralizumab, el G-BA definió como ACT las siguientes opciones: escalada de CI en dosis alta más LABA con tiotropio y posiblemente corticoesteroide oral; en caso de patogénesis mediada por IgE, posiblemente omalizumab en adición a CI en dosis alta más LABA y posiblemente corticoesteroide oral; o escalada de CI en dosis alta más LABA con corticoesteroide oral.

identificó tres ECA: ZONDA, CALIMA y SIROCCO (Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016; Nair et al., 2017), todos controlados con placebo. Para la evaluación del beneficio adicional, la empresa no utilizó las poblaciones totales de los estudios, sino subpoblaciones modificadas por intención de tratar (mITT) formadas con aquellos pacientes para quienes consideró que las opciones terapéuticas relevantes estaban ya agotadas y solo eran posibles ajustes limitados en el marco del ACT. Esto implicó el uso de la totalidad de ZONDA y de subpoblaciones de CALIMA (9,9 % del total) y SIROCCO (14,3 % del total), definidas por criterios de eosinófilos ≥ 300 células/ μ L, CI en dosis alta más LABA, y al menos un tratamiento adicional de mantenimiento del paso 5 de GINA (corticoesteroide oral, tiotropio o ambos).

El IQWiG concluyó que los datos presentados por la AstraZeneca eran inadecuados para sustentar el beneficio adicional de benralizumab, por dos razones fundamentales. En primer lugar, el ACT no fue implementado en los brazos comparadores de los estudios: en CALIMA y SIROCCO no se realizaron escaladas terapéuticas (tiotropio, omalizumab, corticoesteroide oral) ni al inicio ni durante los estudios, y el omalizumab estuvo expresamente excluido en los tres estudios. En segundo lugar, las opciones de escalada del ACT no estaban agotadas para los pacientes de las poblaciones mITT analizadas por AstraZeneca: en los brazos placebo, proporciones relevantes de pacientes no estaban recibiendo tiotropio ni corticoesteroide oral al inicio del estudio, lo que implicaba que aún existían opciones de escalada disponibles que no fueron implementadas. En consecuencia, los resultados no eran interpretables como evidencia del beneficio adicional frente al ACT. Por último, el IQWiG no reportó análisis de costo-efectividad ni impacto presupuestario.

Se incluyó un ECA denominado ZONDA (Nair et al., 2017). Este ECA tuvo por objetivo evaluar el efecto de benralizumab, en comparación con placebo, sobre la reducción de la dosis de corticoesteroide oral mientras se mantenía el control del asma en pacientes adultos con asma severa con eosinofilia persistente en sangre, a pesar de recibir tratamiento con CI en dosis alta, LABA y corticoesteroide oral (Nair et al., 2017). El estudio fue un ECA fase 3, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, de 28 semanas de duración, realizado en 89 centros de 12 países⁴⁸. ZONDA fue registrado en *ClinicalTrials.gov* (NCT02075255) y financiado por AstraZeneca. El enrolamiento se realizó entre abril de 2014 y noviembre de 2015, y el último paciente completó el estudio en agosto de 2016. El ensayo fue diseñado por AstraZeneca en colaboración con el primer autor, y fue conducido de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Se incluyeron adultos de 18 a 75 años con recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ L y diagnóstico médico de asma tratada con CI en dosis media a alta más LABA durante al menos 12 meses antes del enrolamiento, y con CI en dosis alta más LABA

⁴⁸ Los países en donde se realizó el ECA de ZONDA fueron: Argentina, Bulgaria, Canadá, Chile, Francia, Alemania, República de Corea, Polonia, España, Turquía, Ucrania y Estados Unidos.

durante al menos seis meses antes del enrolamiento. Los participantes debían haber recibido corticoesteroide oral de forma continua durante al menos seis meses directamente antes del enrolamiento, a dosis equivalentes entre 7,5 y 40 mg/día de prednisolona o prednisona. Se requería además un VEF₁ prebroncodilatador menor al 80 % del valor predicho en la visita 2 (ocho semanas antes de la aleatorización), evidencia de asma documentada⁴⁹ y al menos una exacerbación documentada en los 12 meses previos a la obtención del consentimiento informado. Los criterios de exclusión incluyeron enfermedades pulmonares clínicamente relevantes distintas del asma⁵⁰, enfermedades sistémicas asociadas a eosinofilia periférica elevada⁵¹, infecciones respiratorias agudas superiores o inferiores que requirieran antibióticos o antivirales en los 30 días previos al enrolamiento o durante la fase de preinclusión, antecedente de anafilaxia a alguna terapia biológica, antecedente de alergia o reacción a los fármacos del estudio, infección parasitaria por helmintos diagnosticada en las 24 semanas previas que no hubiera sido tratada o no hubiera respondido al tratamiento estándar, y cualquier hallazgo clínicamente significativo en el examen físico, signos vitales, hematología, química clínica o uroanálisis que, a juicio del investigador, pudiera implicar riesgo para el paciente.

El diseño del estudio comprendió una visita de enrolamiento, una fase de preinclusión que incluyó la estabilización de la dosis de corticoides orales, un período de intervención aleatorizada y una visita de seguimiento. El período de intervención consistió en tres fases: una fase de inducción, durante la cual los pacientes continuaron recibiendo la dosis de corticoesteroide oral establecida durante la fase de preinclusión; una fase de reducción de la dosis, durante la cual la dosis de corticoesteroide oral se redujo a intervalos regulares; y una fase de mantenimiento de la dosis, durante la cual la dosis reducida de corticosteroides oral se mantuvo o, en los pacientes en quienes se discontinuó la terapia con corticoesteroide oral, no se recibieron más corticosteroides orales. Todos los pacientes habían recibido tratamiento continuo con corticoesteroide oral durante seis meses o más antes del enrolamiento. Los pacientes que recibían cualquier otro corticoesteroide oral al momento del enrolamiento fueron cambiados a una dosis equivalente de prednisona o prednisolona oral. Durante la fase de preinclusión, la dosis de corticoesteroide oral se ajustó a la dosis mínima que podía recibirse sin pérdida del control del asma. No se inició ningún medicamento controlador adicional del asma a menos que se utilizara para el tratamiento de exacerbaciones.

⁴⁹ ZONDA refiere que la evidencia de asma se documentó mediante reversibilidad de la vía aérea (VEF₁ igual o mayor al 12 % y 200 mL) demostrada en las visitas 1, 2 o 3, o documentada en los 24 meses previos; hiperreactividad bronquial (concentración provocadora de metacolina que causa una caída del 20 % en el VEF₁ igual o menor a 8 mg/mL) documentada en los 12 meses previos; o variabilidad del VEF₁ en clínica igual o mayor al 20 % entre dos visitas consecutivas documentada en los 12 meses previos.

⁵⁰ ZONDA sostiene que las enfermedades pulmonares clínicamente relevantes distintas del asma que constituyeron criterio de exclusión incluyeron: infección pulmonar activa, EPOC, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, síndrome de hipoventilación asociado a obesidad, cáncer de pulmón, déficit de alfa-1 antitripsina y discinesia ciliar primaria.

⁵¹ ZONDA sostiene que las enfermedades sistémicas asociadas a eosinofilia periférica elevada que constituyeron criterio de exclusión incluyeron aspergilosis broncopulmonar alérgica/micosis, síndrome de Churg-Strauss y síndrome hipereosinofílico.

Tras la fase de preinclusión, los pacientes fueron aleatorizados en la semana 0 (inicio) en proporción 1:1:1 mediante un sistema interactivo de respuesta web o por voz, con estratificación según recuento de eosinófilos en sangre (igual o mayor a 150 a menor de 300 células/mm³ vs. igual o mayor a 300 células/mm³) y país. Los tres brazos fueron: benralizumab 30 mg subcutáneo (SC) cada cuatro semanas (Q4W); benralizumab 30 mg SC cada cuatro semanas para las primeras tres dosis y luego cada ocho semanas, con administración de placebo en las visitas intermedias (Q8W); y placebo SC cada cuatro semanas. Los investigadores y los pacientes desconocían la asignación al grupo de tratamiento. Los pacientes continuaron recibiendo sus terapias prescritas de CI en dosis alta y LABA, así como cualquier otro medicamento controlador del asma distinto de los corticoesteroides orales⁵², sin cambios durante todo el ensayo. Se permitió el uso de SABA como medicación de rescate. En la posterior fase de reducción de la dosis (semanas 4 a 24), la dosis diaria de corticoesteroide oral se redujo cada cuatro semanas en 2,5 a 5,0 mg. Solo los pacientes con una dosis de corticoesteroide oral igual o menor a 12,5 mg/día al final de la fase de preinclusión eran elegibles para una reducción del 100 % de la dosis (discontinuación de la terapia con corticoesteroide oral). Si no se cumplían los criterios para la reducción de la dosis, esta se retornaba a un nivel previo, el cual se mantenía hasta el final del ensayo. Si el asma de un paciente empeoraba durante la fase de mantenimiento (semanas 24 a 28), la dosis final se consideró como un incremento de ajuste por encima de la dosis a la que comenzó el empeoramiento.

El desenlace primario fue la reducción porcentual de la dosis de corticoesteroide oral desde el inicio (aleatorización en la semana 0) hasta la dosis final al término de la fase de mantenimiento (semana 28), mientras se mantenía el control del asma, evaluado mediante una prueba de rangos de Wilcoxon con corrección de Hochberg para comparaciones múltiples. Se realizó además un análisis de sensibilidad del desenlace primario mediante un modelo de probabilidades proporcionales con ajuste por grupo de tratamiento, región geográfica⁵³ y dosis basal de corticoesteroide oral. Los desenlaces secundarios incluyeron la proporción de pacientes con reducción de la dosis de corticoesteroide oral igual o mayor al 25 %, igual o mayor al 50 % o del 100 % (discontinuación), y la proporción con dosis final de corticoesteroide oral igual o menor a 5,0 mg/día, evaluados mediante una prueba de Cochran–Mantel–Haenszel con ajuste por región geográfica. Los desenlaces adicionales incluyeron la tasa anual de exacerbaciones del asma⁵⁴, el tiempo hasta la primera exacerbación, la proporción de pacientes con al menos una exacerbación (incluyendo las asociadas a visitas al servicio

⁵² ZONDA sostiene que los medicamentos controladores adicionales permitidos incluyeron modificadores de leucotrienos, antagonistas muscarínicos de acción prolongada y teofilina. Los inhibidores de la 5-lipoxigenasa (zileuton y roflumilast) estuvieron prohibidos.

⁵³ Las regiones geográficas preestablecidas para el análisis fueron: Asia, Europa Central y del Este, Europa Occidental y Turquía, América del Norte, y el resto del mundo.

⁵⁴ ZONDA definió una exacerbación del asma como el empeoramiento del asma que llevó a un aumento temporal de la dosis de corticoides sistémicos durante al menos 3 días para tratar los síntomas, una visita al servicio de urgencias por asma que llevó al tratamiento con un corticoide sistémico además de los medicamentos de mantenimiento regulares del paciente, o una hospitalización por asma.

de urgencias u hospitalización), el VEF₁ prebroncodilatador, el puntaje total de síntomas de asma, el ACQ-6 y el AQLQ. Las tasas anuales de exacerbaciones se calcularon mediante un modelo binomial negativo con ajuste por grupo de tratamiento, región geográfica y número de exacerbaciones en el año previo, con un término de compensación del logaritmo del tiempo de seguimiento. El ensayo no fue diseñado para evaluar los desenlaces secundarios, y sus análisis no fueron controlados para comparaciones múltiples, presentándose con valores p nominales. Los desenlaces de seguridad incluyeron las frecuencias de eventos adversos.

De los 369 pacientes tamizados, 98 no ingresaron a la fase de preinclusión, 85,7 % de ellos por incumplimiento de los criterios de elegibilidad. De los pacientes que sí ingresaron, 51 no completaron dicha fase, 68,6 % de ellos nuevamente por incumplimiento de los criterios de elegibilidad. Un total de 220 pacientes fueron aleatorizados e iniciaron la fase de intervención: 75 en el grupo placebo, 72 en benralizumab Q4W y 73 en benralizumab Q8W. Once pacientes no completaron el ensayo, incluyendo 5 que se retiraron por decisión propia. Todos los pacientes aleatorizados fueron incluidos en el conjunto de análisis completo (intención de tratar). Las características basales fueron similares entre los grupos: la edad media fue 49,9 ± 11,7 años en placebo, 50,2 ± 12,0 años en Q4W y 52,9 ± 10,1 años en Q8W; el sexo femenino representó el 64 %, 56 % y 64 %, respectivamente; el índice de masa corporal medio fue 28,7 ± 5,2, 29,8 ± 6,8 y 30,2 ± 6,5 kg/m², respectivamente. La mediana del historial de tabaquismo fue 6,0, 5,5 y 5,0 paquetes-año, respectivamente. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de asma fue 10,5 años en placebo, 13,3 años en Q4W y 16,3 años en Q8W. La mediana de dosis de corticoesteroide oral al inicio y al final de la fase de preinclusión fue 10,0 mg/día (rango 7,5–40,0) en los tres grupos. La dosis media de CI fue 1232 µg/día en placebo, 1033 µg/día en Q4W y 1192 µg/día en Q8W. El número medio de exacerbaciones en los 12 meses previos fue 2,5 ± 1,8, 2,8 ± 2,0 y 3,1 ± 2,8, respectivamente. El VEF₁ prebroncodilatador medio fue 1,93 ± 0,66 L, 1,85 ± 0,74 L y 1,75 ± 0,64 L, con porcentajes del valor predicho de 62,0 %, 57,4 % y 59,0 %, respectivamente. La puntuación media del ACQ-6 fue 2,7 ± 1,0, 2,6 ± 1,1 y 2,4 ± 1,2, y la del AQLQ fue 4,1 ± 1,1, 4,2 ± 1,1 y 4,4 ± 1,2, respectivamente. La mediana del recuento de eosinófilos en sangre fue 535 células/mm³ en placebo, 462 células/mm³ en Q4W y 437 células/mm³ en Q8W; la proporción de pacientes con recuento igual o mayor a 300 células/mm³ fue 85 %, 86 % y 84 %, respectivamente.

En relación con el desenlace primario, la reducción mediana de la dosis de corticoesteroide oral desde el inicio hasta la semana 28 fue del 75 % en ambos grupos de benralizumab, frente al 25 % en el grupo placebo ($p < 0,001$ para ambas comparaciones). Los odds de reducción de la dosis de CO fueron 4,09 veces mayores con Q4W (*odds ratio* [OR]: 4,09; IC 95 %: 2,22 a 7,57) y 4,12 veces mayores con Q8W (OR: 4,12; IC 95 %: 2,22 a 7,63) en comparación con placebo. En relación con los desenlaces secundarios de corticoesteroide oral, la discontinuación completa (reducción del 100 %) se logró en el 56 % de los pacientes elegibles con Q4W y en el 52 % con

Q8W, frente al 19 % con placebo⁵⁵; el odds de discontinuación fueron 5,23 veces mayores con Q4W (OR: 5,23; IC 95 %: 1,92 a 14,21) y 4,19 veces mayores con Q8W (OR: 4,19; IC 95 %: 1,58 a 11,12). La reducción igual o mayor al 50% se alcanzó en el 67 % y 66 % de los pacientes con Q4W y Q8W, respectivamente, frente al 37 % con placebo (OR: 3,59; IC 95 %: 1,79 a 7,22 y OR: 3,03; IC 95 %: 1,57 a 5,86, respectivamente). La dosis final igual o menor a 5,0 mg/día se observó en el 61% con Q4W (OR: 3,16; IC 95 %: 1,60 a 6,23) y en el 59 % con Q8W (OR: 2,74; IC 95 %: 1,41 a 5,31), frente al 33 % con placebo.

En cuanto a las exacerbaciones, benralizumab Q4W se asoció con una tasa anual 55% menor que la del placebo (tasa 0,82 vs. 1,80; RTI: 0,45; IC 95 %: 0,27 a 0,76), y benralizumab Q8W con una reducción del 70 % (tasa 0,55 vs. 1,80; RTI: 0,30; IC 95 %: 0,17 a 0,53). Ambos regímenes se asociaron con menores odds de presentar al menos una exacerbación respecto al placebo (OR: 0,32; IC 95 %: 0,16 a 0,65 para Q4W, y OR: 0,28; IC 95 %: 0,14 a 0,56 para Q8W) y con mayor tiempo hasta la primera exacerbación (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0,39; IC 95 %: 0,22 a 0,66 para Q4W, y 0,32; IC 95 %: 0,17 a 0,57 para Q8W). Para las exacerbaciones asociadas a visita al servicio de urgencias u hospitalización, la RTI con benralizumab Q4W fue de 0,44 (IC 95 %: 0,13 a 1,49), sin diferencia significativa frente a placebo. Con benralizumab Q8W la RTI fue de 0,07 (IC 95 %: 0,01 a 0,63), equivalente a una reducción del 93 % respecto al placebo. En cuanto al tiempo hasta la primera exacerbación con visita a urgencias u hospitalización, benralizumab Q8W se asoció con un tiempo significativamente mayor que el placebo (HR: 0,12; IC 95 %: 0,01 a 0,63), mientras que la diferencia con Q4W no alcanzó significancia (HR: 0,53; IC 95 %: 0,14 a 1,64).

En el análisis exploratorio de la reducción de la dosis de corticoesteroide oral según el recuento basal de eosinófilos en sangre, el efecto de benralizumab fue más pronunciado en el subgrupo con recuento igual o mayor a 300 células/ μ l, que concentró la mayor parte de los pacientes aleatorizados (n = 64 en placebo, n = 62 en Q4W y n = 61 en Q8W). En este subgrupo, la mediana de reducción de la dosis de corticoesteroide oral fue del 75,0 % con Q4W y del 75,0 % con Q8W, frente al 0 % con placebo, con una dosis final mediana de 5,0 mg/día en ambos brazos de benralizumab frente a 10,0 mg/día en el grupo placebo. En el subgrupo con recuento igual o mayor a 150 a menor de 300 células/ μ l, el número de pacientes fue reducido en los tres grupos (n = 11 en placebo, n = 10 en Q4W y n = 12 en Q8W), y las medianas de reducción fueron de 50,0 %, 37,5 % y 57,5 %, respectivamente, sin una separación clara entre los grupos.

En cuanto al control del asma y la calidad de vida, benralizumab Q8W se asoció con una reducción del ACQ-6⁵⁶ a la semana 28 de 0,55 puntos por encima de la observada

⁵⁵ Solo los pacientes con dosis de corticoesteroide oral igual o menor a 12,5 mg/día al final de la fase de preinclusión eran elegibles para la reducción del 100 %: 42 en el grupo placebo, 39 en Q4W y 42 en Q8W.

⁵⁶ ZONDA informa que los cambios desde el inicio en el ACQ-6 y el AQLQ a la semana 28 fueron analizados mediante un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM), que incluyó como covariables el grupo de tratamiento, la región geográfica y el valor basal de cada instrumento, asumiendo que los datos

con placebo (IC 95 %: 0,23 a 0,86), y con un incremento del AQLQ de 0,45 puntos por encima del placebo (IC 95 %: 0,14 a 0,76). Benralizumab Q4W no mostró diferencias significativas en estos desenlaces a la semana 28. Ninguno de los dos regímenes mostró diferencias significativas respecto al placebo en el puntaje total de síntomas de asma a la semana 28.

En relación con la seguridad, al menos un evento adverso⁵⁷ fue reportado en el 83 % de los pacientes con placebo, el 68 % con Q4W y el 75 % con Q8W. Los eventos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis (17 % del total de pacientes), empeoramiento del asma (13 %) y bronquitis (10 %). Al menos un evento adverso serio⁵⁸ fue reportado en el 19 % de los pacientes con placebo, el 10 % con Q4W y el 10 % con Q8W; el empeoramiento del asma fue el evento adverso serio más común (7 pacientes). Tres pacientes discontinuaron el régimen asignado por eventos adversos serios: dos en el grupo Q8W (uno por neumonía y uno por insuficiencia cardíaca) y uno en el grupo placebo (pericarditis). Se registraron dos muertes, ambas en el grupo Q8W⁵⁹, y ninguna en los grupos Q4W ni placebo. Las reacciones en el sitio de inyección ocurrieron en el 3 % de los pacientes con placebo y Q4W, y en ningún paciente con Q8W. Se detectaron anticuerpos antifármaco positivos en 12 de 145 pacientes que recibieron benralizumab (8 %), de los cuales 10 tenían anticuerpos neutralizantes; entre estos, 1 de 5 pacientes en Q4W y 3 de 7 en Q8W presentaron un aumento desde el inicio en el recuento de eosinófilos en sangre.

Ante la posibilidad de calcular medidas de asociación a partir de los conteos de eventos y los totales reportados en ZONDA (Nair et al., 2017), el equipo técnico del IETSI realizó estimaciones del riesgo relativo (RR) y el riesgo atribuible (RA) para los desenlaces de eficacia y seguridad disponibles. Si bien el ensayo incluyó dos regímenes de benralizumab, los cálculos se restringieron al brazo Q8W frente a placebo, dado que este es el único régimen con registro sanitario vigente para AES otorgado por la

faltantes eran aleatorios. Los resultados se expresan como diferencias de mínimos cuadrados entre cada grupo de benralizumab y el placebo, con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %.

⁵⁷ ZONDA informa en su protocolo que un evento adverso (EA) es el desarrollo de una condición médica indeseable o el deterioro de una condición médica preexistente tras o durante la exposición a un producto farmacéutico, independientemente de si se considera causalmente relacionado con el producto. Una condición médica indeseable puede manifestarse como síntomas, signos o resultados anormales de una evaluación. En estudios clínicos, un EA puede incluir una condición médica indeseable que ocurra en cualquier momento, incluyendo las fases de preinclusión o lavado, aun cuando no se haya administrado el tratamiento del estudio. El término EA abarca tanto los eventos adversos serios como los no serios.

⁵⁸ ZONDA informa en su protocolo que un evento adverso serio (EAS) es un EA que ocurre durante cualquier fase del estudio (es decir, preinclusión, tratamiento, lavado o seguimiento) y que cumple uno o más de los siguientes criterios: resulta en muerte; es inmediatamente potencialmente mortal; requiere hospitalización o prolongación de una hospitalización preexistente; resulta en discapacidad o incapacidad persistente o significativa, o en una alteración sustancial de la capacidad para realizar las funciones normales de la vida; constituye una anomalía congénita o defecto de nacimiento; o es un evento médico importante que pueda poner en riesgo al paciente o que requiera intervención médica para prevenir alguno de los desenlaces anteriormente descritos.

⁵⁹ ZONDA informa que las causas de muerte en el grupo Q8W fueron insuficiencia cardíaca aguda (el paciente tenía hipertensión y enfermedad coronaria al inicio del estudio) y neumonía (el paciente desarrolló fibrilación auricular durante la hospitalización; presentaba antecedentes de hipercolesterolemia, hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular al inicio del estudio).

DIGEMID en el Perú. En cuanto a las exacerbaciones, el RA fue 1260 menos eventos por 1000 pacientes-año (1494 menos a 846 menos), y para las exacerbaciones asociadas a visita al servicio de urgencias u hospitalización el RA fue 298 menos eventos por 1000 pacientes-año (317 menos a 118 menos). En relación con los otros desenlaces de eficacia (ver **Tabla 6 del material suplementario**), benralizumab Q8W mostró beneficio significativo frente a placebo en todos los desenlaces de reducción de la dosis de corticoesteroide oral: la suspensión completa ocurrió en el 30,1 % de los pacientes con benralizumab frente al 10,7 % con placebo (RR: 2,83; IC 95 %: 1,34 a 5,94; RA: 196 más por 1000 [36 más a 529 más]); la reducción ≥ 75 % se alcanzó en el 50,7 % frente al 20,0 % (RR: 2,53; IC 95 %: 1,53 a 4,20; RA: 306 más por 1000 [106 más a 640 más]); la reducción ≥ 50 % en el 65,8 % frente al 37,3 % (RR: 1,76; IC 95 %: 1,26 a 2,47; RA: 283 más por 1000 [97 más a 548 más]); y la dosis final de corticoesteroide oral $\leq 5,0$ mg/día en el 58,9 % frente al 33,3 % (RR: 1,77; IC 95 %: 1,22 a 2,57; RA: 256 más por 1000 [73 más a 523 más]). Adicionalmente, la proporción de pacientes con al menos una exacerbación asmática fue significativamente menor con benralizumab (23,3 % frente a 52,0 %; RR: 0,45; IC 95 %: 0,28 a 0,72; RA: 286 menos por 1000 [374 menos a 146 menos]). En cuanto a los desenlaces de seguridad (ver **Tabla 6 del material suplementario**), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguno de los desenlaces evaluados: cualquier evento adverso (75,3 % frente a 82,7 %; RR: 0,91; IC 95 %: 0,77 a 1,08; RA: 74 menos por 1000 [190 menos a 66 más]); discontinuación del tratamiento por evento adverso (4,1 % frente a 2,7 %; RR: 1,54; IC 95 %: 0,27 a 8,96; RA: 15 más por 1000 [20 menos a 215 más]); evento adverso serio (9,6 % frente a 18,7 %; RR: 0,51; IC 95 %: 0,22 a 1,20; RA: 92 menos por 1000 [146 menos a 37 más]); y evento adverso serio no relacionado con exacerbación asmática (8,2 % frente a 14,7 %; RR: 0,56; IC 95 %: 0,22 a 1,44; RA: 65 menos por 1000 [115 menos a 65 más]). Respecto a la muerte, se observó en el 2,7 % de los pacientes con benralizumab Q8W frente a 0 % con placebo (RR no estimable⁶⁰; RA: 27 más por 1000 [10 menos a 65 más]).

En el análisis crítico del ECA ZONDA (Nair et al., 2017), la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 de Cochrane identificó riesgo incierto en el dominio de otras fuentes de sesgo, debido al financiamiento íntegro del ensayo por parte de AstraZeneca, empresa que además participó en su diseño, ejecutó el análisis estadístico mediante empleados propios y proporcionó asistencia editorial para la redacción del manuscrito a través de una firma contratada por el patrocinador. Si bien el protocolo y el plan de análisis estadístico se encuentran disponibles públicamente y el primer autor avala la integridad de los datos, la superposición de roles entre patrocinador, analista y comunicador introduce una fuente de influencia potencial sobre los resultados que no puede descartarse con la información disponible en el artículo. En contraste, los dominios de generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de los evaluadores del desenlace,

⁶⁰ El RR no fue estimable debido a la presencia de una celda con valor cero en el grupo placebo, por lo que se reporta el RA.

datos de resultados incompletos y reporte selectivo de resultados fueron juzgados como de bajo riesgo de sesgo (ver **Tabla 07 del material suplementario**).

En resumen, se identificaron cuatro GPC, cinco ETS y un ECA que evaluó benralizumab en pacientes adultos con AES dependientes de corticoesteroide oral. En las GPC, GINA recomienda la terapia biológica adicional, incluyendo benralizumab, cuando esté disponible y sea asequible, en pacientes con exacerbaciones y/o mal control de síntomas a pesar de CI-LABA en dosis altas con biomarcadores eosinofílicos o que requieren CO de mantenimiento (Global Initiative for Asthma, 2025). GINA no asigna una fuerza de recomendación formal y condiciona su uso a la asequibilidad. Además, la guía de GINA presenta un adecuado rigor metodológico. Por otro lado, la EAACI recomienda benralizumab en adultos con AES no controlada a pesar de CI en dosis altas más LABA (Agache et al., 2021). La recomendación es fuerte y sustentada con alta certeza de evidencia para la reducción de exacerbaciones severas y de corticoesteroide oral. En contraste, emite recomendaciones condicionales con certeza moderada a alta para calidad de vida, control del asma y función pulmonar, dado que los efectos en estos desenlaces no alcanzaron la DMI. La guía de la EAACI cumple además con criterios adecuados de calidad metodológica. La ERS/ATS emite una recomendación condicional con certeza baja a favor de los anti-IL-5, incluyendo benralizumab, en pacientes con AES con fenotipo eosinofílico o dependencia de corticoesteroide oral, señalando que los efectos sobre el control del asma, la calidad de vida y el VEF1 no alcanzan la DMI y que el elevado costo y sus implicancias en costo-efectividad y equidad deben ponderarse en la toma de decisiones (Holguin et al., 2020). La guía de la ERS/ATS también tuvo un diseño metodológico adecuado. Finalmente, GEMA recomienda benralizumab para el tratamiento de la AES no controlada (Almonacid Sánchez, 2025). La recomendación fue robusta, con una certeza de evidencia de A a C. La guía de GEMA presenta un diseño metodológico adecuado.

En cuanto a las ETS, la CONITEC no recomendó la incorporación de benralizumab al SUS brasileño, pese a reconocer su eficacia en la AES, fundamentando su decisión en su precio elevado respecto a mepolizumab, la ausencia de comparaciones directas entre ambos fármacos y una RCEI desfavorable (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, 2021). El NICE recomendó benralizumab como opción adicional para la AES inadecuadamente controlada en subpoblaciones con criterios estrictos de elegibilidad basados en recuento de eosinófilos y número de exacerbaciones previas o uso de corticosteroides orales de mantenimiento (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). La recomendación estuvo condicionada al esquema de acceso con descuento PAS. En su evaluación económica, NICE consideró que benralizumab era costo-efectivo frente a mepolizumab y reslizumab con una RCEI inferior a £20.000 por AVAC ganado. Sin embargo, no recomendó su uso en pacientes no elegibles para ningún biológico existente, donde la RCEI superó el umbral del NHS. El SMC aceptó benralizumab para uso restringido en adultos con AES con eosinófilos igual o mayor a 150 células/ μ L y cuatro o más exacerbaciones en los 12 meses previos o tratamiento continuo con corticoesteroide oral, condicionando la

aceptación a la disponibilidad del PAS y concluyendo que, con dicho descuento, resulta económicamente justificable frente a mepolizumab (Scottish Medicines Consortium, 2019). La CDA-AMC recomendó el reembolso bajo criterios de eosinófilos igual o mayor a 300 células/ μ L con dos o más exacerbaciones, o igual o mayor a 150 células/ μ L con uso crónico de corticoesteroide oral, condicionando la recomendación a que su costo no exceda al del inhibidor de IL-5 reembolsado de menor costo, dado que a precio de lista la RCUI fue de \$1.534.803 por AVAC ganado y se estimó que se requería una reducción de precio de más del 95 % para que resultase costo-efectivo en la población general (Canada's Drug Agency, 2018). El IQWiG determinó que el beneficio adicional de benralizumab no quedó demostrado frente a la terapia comparadora adecuada del sistema alemán, debido a que los brazos comparadores de los ECA no implementaron las opciones de escalada terapéutica disponibles, por lo que los resultados no fueron interpretables como evidencia de beneficio adicional frente al comparador preestablecido (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018).

Respecto a la evidencia clínica directa priorizada para responder a la PICO de la presente ETS, se incluyó el ECA ZONDA (Nair et al., 2017), que aleatorizó 220 adultos con AES dependientes de corticoesteroides orales (eosinófilos igual o mayor a 150 células/ μ L, CI en dosis altas más LABA más prednisona o prednisolona a dosis de 7,5 a 40,0 mg/día durante al menos seis meses continuos) a benralizumab cada 8 semanas (Q8W), benralizumab cada 4 semanas (Q4W) o placebo durante 28 semanas. Los análisis se restringieron al brazo Q8W frente a placebo, dado que es el único régimen con registro sanitario vigente en Perú. El ECA ZONDA mostró que benralizumab Q8W redujo significativamente los corticoesteroides orales frente a placebo: la mediana de reducción fue del 75 % frente al 25 %, la suspensión completa se logró en el 30,1 % frente al 10,7 % (RR: 2,83; IC 95 %: 1,34 a 5,94; RA: 196 más por 1000 [36 más a 529 más]) y la reducción igual o mayor al 50 % en el 65,8 % frente al 37,3 % (RR: 1,76; IC 95 %: 1,26 a 2,47; RA: 283 más por 1000 [97 más a 548 más]). La proporción de pacientes con al menos una exacerbación fue significativamente menor con benralizumab (RR: 0,45; IC 95 %: 0,28 a 0,72; RA: 286 menos por 1000 [374 menos a 146 menos]). El control del asma mejoró en el ACQ-6 (DM: -0,55; IC 95 %: -0,86 a -0,23) y la calidad de vida en el AQLQ (DM: +0,45; IC 95 %: +0,14 a +0,76), aunque en ambos casos sin alcanzar la DMI de 0,5 puntos. En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces evaluados: cualquier evento adverso (RR: 0,91; IC 95 %: 0,77 a 1,08), eventos adversos serios (RR: 0,51; IC 95 %: 0,22 a 1,20) y eventos adversos serios no relacionados con exacerbación asmática (RR: 0,56; IC 95 %: 0,22 a 1,44). No obstante, se registraron dos muertes en el grupo benralizumab Q8W y ninguna en el grupo placebo (RA: 27 más por 1000 [10 menos a 65 más]). El riesgo de sesgo fue juzgado como incierto en el dominio de otras fuentes de sesgo, dado el financiamiento íntegro del ensayo por parte de AstraZeneca y su participación en el diseño y el análisis estadístico; los demás dominios presentaron bajo riesgo de sesgo. Finalmente, la aplicabilidad a la PICO del presente dictamen de ETS fue considerado parcial: si bien la población del ECA ZONDA coincide en uso crónico de corticoesteroide oral, terapia inhalatoria con CI en dosis altas más

LABA y recuento de eosinófilos igual o mayor a 150 células/ μ L, el comparador del ECA fue placebo y no un corticoesteroide oral, por lo que los resultados reflejan el efecto aditivo de benralizumab sobre la terapia en curso y no una comparación directa frente al comparador de la PICO del presente informe.

Evaluación económica

La revisión sistemática identificó seis evaluaciones económicas internacionales que evidencian una marcada heterogeneidad en la costo-efectividad de benralizumab, explicada por las variaciones en el precio del fármaco, las estructuras de los sistemas de salud y los umbrales de costo-efectividad de cada país. Mientras que en entornos europeos de ingresos altos como España y Suecia la tecnología resulta costo-efectiva bajo estrictas condiciones de precio y acuerdos comerciales dictados por agencias como el NICE y el CADTH, asimismo, los estudios desarrollados en Colombia y Brasil concluyen que no es costo-efectiva en sistemas públicos con restricciones presupuestarias. Este último escenario resulta altamente relevante para el contexto peruano, dado que su umbral oficial de referencia (S/ 25.007/AVAC) es significativamente menor, confirmando la limitada transferibilidad de los hallazgos económicos entre realidades financieras distintas. El detalle metodológico, las características de los modelos aplicados y el análisis comparativo de cada uno de los estudios identificados se presentan en el Anexo 1.

Asimismo, se desarrolló un análisis de costo-efectividad (ACE) basado en un árbol de decisión. Dicho modelo económico determinó que benralizumab genera una Razón de Costo-Efectividad Incremental (RCEI) de S/ 177,714/AVAC, cifra que supera ampliamente el umbral oficial de referencia del MINSA (S/ 25,007/AVAC, Resolución Ministerial N.º 267-2025/MINSA), por lo que la tecnología no resulta costo-efectiva bajo las condiciones vigentes. Los análisis de sensibilidad determinista y probabilístico (este último mediante 10,000 simulaciones de Monte Carlo) confirmaron la robustez de estos hallazgos, evidenciando además que el precio unitario del fármaco debería reducirse en un 49 % (de S/ 4,947 a S/ 2,505) para alcanzar dicho umbral. Esta conclusión se alinea con la evidencia reportada en países de la región como Colombia y Brasil, consolidando la postura de que benralizumab no es costo-efectivo en el contexto sanitario nacional. El desarrollo metodológico completo, los parámetros del modelo, los diagramas de dispersión del análisis probabilístico y las curvas de aceptabilidad de la costo-efectividad se detallan en el Anexo 2.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes argumentos: i) En EsSalud, los pacientes adultos con diagnóstico de AES reciben terapia inhalatoria con CI-LABA (fluticasona-salmeterol a dosis altas) más SABA (salbutamol) a demanda; sin embargo, aquellos que no logran un control adecuado con esta terapia y requieren corticoesteroide oral de mantenimiento crónico carecen de una alternativa terapéutica activa, por lo que el manejo se limita al ajuste de la terapia inhalatoria y a la continuación del uso crónico de corticoesteroide oral con riesgo de

efectos adversos sistémicos a largo plazo; ii) Las cuatro GPC identificadas recomiendan el uso de benralizumab en pacientes adultos con AES definida por umbral de eosinófilos, o con dependencia de corticoesteroide oral, que no logran control adecuado con CI-LABA en dosis altas, y las cuatro presentan un diseño metodológico adecuado. EAACI y ERS/ATS refieren, además, que los efectos sobre síntomas, calidad de vida y función pulmonar no alcanzan la DMI. La ERS/ATS agrega que el elevado costo del fármaco, sumado a sus implicancias en equidad y factibilidad, debe considerarse en la toma de decisiones. GEMA, por su parte, sustenta su recomendación en la reducción de exacerbaciones graves, la mejoría de la función pulmonar y la disminución o retirada de corticoesteroides orales; iii) Las ETS sitúan a benralizumab con importantes restricciones clínicas y económicas dado que la CONITEC no lo incorporó al SUS pese a reconocer su eficacia, fundamentando la decisión en su precio elevado frente a mepolizumab, la ausencia de comparaciones directas entre ambos y una RCEI desfavorable; el NICE y el SMC condicionan su uso a criterios estrictos de elegibilidad basados en recuento de eosinófilos y número de exacerbaciones, a esquemas de descuento confidenciales y a la selección de la opción biológica de menor costo disponible; la CDA-AMC condiciona el reembolso a que el costo no exceda al del inhibidor de IL-5 de menor costo reembolsado, dado que a precio de lista no resultó costo-efectivo en la población general; y el IQWiG no pudo demostrar beneficio adicional frente a la terapia comparadora adecuada del sistema alemán por limitaciones en el diseño de los estudios disponibles; iv) La evidencia clínica proviene del ECA ZONDA, que en pacientes adultos con AES dependientes de corticoesteroide oral muestra que benralizumab Q8W reduce significativamente la dosis de corticoesteroide oral y la frecuencia de exacerbaciones frente a placebo, con un perfil de seguridad comparable; sin embargo, los efectos sobre el control del asma y la calidad de vida no alcanzan la DMI, el riesgo de sesgo fue incierto en el dominio de otras fuentes de sesgo por el financiamiento y diseño por parte de la industria farmacéutica, y la aplicabilidad a la PICO es parcial dado que el comparador del ECA fue placebo y no corticoesteroide oral, lo que limita la estimación del efecto de benralizumab en comparación directa frente al comparador del presente dictamen; v) La evidencia internacional muestra que la costo-efectividad de benralizumab varía función de los umbrales de disposición a pagar de cada país. En Colombia y Brasil, cuyos contextos socioeconómicos y sanitarios son más comparables con el del Perú, la tecnología no ha demostrado ser costo-efectiva, a diferencia de lo reportado en algunos países europeos que cuentan con umbrales de costo-efectividad sustancialmente más elevados y realidades distintas a la nuestra. Este hallazgo resulta consistente con el análisis llevado a cabo para EsSalud, en el cual la RCEI alcanzó los S/ 177,714 por AVAC, cifra que supera ampliamente el umbral oficial de referencia (S/25,007 por AVAC). En conjunto, la evidencia converge en que benralizumab no resultaría costo-efectivo en el contexto sanitario nacional.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de benralizumab en pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica severa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, M., Canonica, G. W., Casale, T., Chivato, T., Corren, J., Chu, D. K., Del Giacco, S., Eiwegger, T., Flood, B., Firinu, D., Gern, J. E., Hamelmann, E., Hanania, N., Hernández-Martín, I., Knibb, R., Mäkelä, M., Nair, P., ... Jutel, M. (2021). EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*, 76(1), 14-44. <https://doi.org/10.1111/all.14425>
- Agache, I., Beltran, J., Akdis, C., Akdis, M., Canelo-Aybar, C., Canonica, G. W., Casale, T., Chivato, T., Corren, J., Del Giacco, S., Eiwegger, T., Firinu, D., Gern, J. E., Hamelmann, E., Hanania, N., Mäkelä, M., Hernández-Martín, I., Nair, P., O'Mahony, L., ... Jutel, M. (2020). 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*, 75(5), 1023-1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>
- Almonacid Sánchez, C. (2025). *GEMA 5.5. Guía Española para el Manejo del Asma*. Sanidad y Ediciones, S.L. <https://www.separ.es/gema-5.5-asma>
- Bleecker, E. R., FitzGerald, J. M., Chanez, P., Papi, A., Weinstein, S. F., Barker, P., Sproule, S., Gilmartin, G., Aurivillius, M., Werkström, V., & Goldman, M. (2016). Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10056), 2115-2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., Fervers, B., Graham, I. D., Grimshaw, J., Hanna, S. E., Littlejohns, P., Makarski, J., & Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 182(18), E839-E842. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
- Busse, W. W., Bleecker, E. R., FitzGerald, J. M., Ferguson, G. T., Barker, P., Sproule, S., Olsson, R. F., Martin, U. J., Goldman, M., Yañez, A., Fernández, M., Tolcachier, A., Belloni, J., Taborda, J., Salvo, M. D., Maspero, J., Victorio, C., Navarta, M. C., Grilli, M., ... Le, L. (2019). Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(1), 46-59. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30406-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5)
- Canada's Drug Agency. (2018, agosto 21). *Benralizumab (Fasenra): Reimbursement Review*. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). (SR0561-000). <https://www.cda-amc.ca/benralizumab>
- Canonica, G. W., Harrison, T. W., Chanez, P., Menzella, F., Louis, R., Cosio, B. G., Lugogo, N. L., Mohan, A., Burden, A., & Garcia Gil, E. (2022). Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy*, 77(1), 150-161. <https://doi.org/10.1111/all.14902>
- Castro, M., Wenzel, S. E., Bleecker, E. R., Pizzichini, E., Kuna, P., Busse, W. W., Gossage, D. L., Ward, C. K., Wu, Y., Wang, B., Khatri, D. B., van der Merwe, R., Kolbeck, R., Molfino, N. A., & Raible, D. G. (2014). Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: A phase 2b randomised dose-ranging study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(11), 879-890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70201-2)

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. (2021). *Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária em pacientes com idade de 18 anos ou mais*. CONITEC. BRISA/BVS (biblio-1253668). <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/es/biblio-1253668>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2023). *Ficha Técnica: Información para el profesional de la salud. FASENRA 30 mg/1 mL. Benralizumab. Solución inyectable* (V02 ed.). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- European Medicines Agency. (2019). *Fasenra*. European Medicines Agency. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
- Farne, H. A., Wilson, A., Powell, C., Bax, L., & Milan, S. J. (2017). Anti-IL5 therapies for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(9), CD010834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>
- FitzGerald, J. M., Bleecker, E. R., Nair, P., Korn, S., Ohta, K., Lommatzsch, M., Ferguson, G. T., Busse, W. W., Barker, P., Sproule, S., Gilmartin, G., Werkström, V., Aurivillius, M., & Goldman, M. (2016). Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10056), 2128-2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)
- Food and Drug Administration. (2024). *FASENRA*. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761070>
- García-Marcos, L., Asher, M. I., Pearce, N., Ellwood, E., Bissell, K., Chiang, C.-Y., El Sony, A., Ellwood, P., Marks, G. B., Mortimer, K., Martínez-Torres, A. E., Morales, E., Perez-Fernandez, V., Robertson, S., Rutter, C. E., Silverwood, R. J., & Strachan, D. P. (2022). The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *The European Respiratory Journal*, 60(3), 2102866. <https://doi.org/10.1183/13993003.02866-2021>
- Global Initiative for Asthma. (2025). 2025 GINA Summary Guide. *Global Initiative for Asthma - GINA*. <https://ginasthma.org/2025-gina-summary-guide/>
- Gyawali, B., Georas, S. N., & Khurana, S. (2025). Biologics in severe asthma: A state-of-the-art review. *European Respiratory Review*, 34(175). <https://doi.org/10.1183/16000617.0088-2024>
- Hekking, P.-P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L., & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(4), 896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
- Holguin, F., Cardet, J. C., Chung, K. F., Diver, S., Ferreira, D. S., Fitzpatrick, A., Gaga, M., Kellermeyer, L., Khurana, S., Knight, S., McDonald, V. M., Morgan, R. L., Ortega, V. E., Rigau, D., Subbarao, P., Tonia, T., Adcock, I. M., Bleecker, E. R., Brightling, C., ... Bush, A. (2020). Management of severe asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *The European Respiratory Journal*, 55(1), 1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>
- Hyland, M. E., Jones, R. C., Lanario, J. W., & Masoli, M. (2018). The construction and validation of the Severe Asthma Questionnaire. *The European Respiratory Journal*, 52(1), 1800618. <https://doi.org/10.1183/13993003.00618-2018>

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER) & Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. (2018, diciembre 20). *Biologic Therapies for Treatment of Asthma Associated with Type 2 Inflammation: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks: Final Evidence Report*. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). (101745064). <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101745064-pdf>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. (2018). *Benralizumab (asthma): Benefit assessment according to §35a Social Code Book V [Dossier Assessment]*. IQWiG. (A18-11). <https://www.iqwig.de/en/projects/a18-11.html>
- Juniper, E. F., Bousquet, J., Abetz, L., Bateman, E. D., & GOAL Committee. (2006). Identifying «well-controlled» and «not well-controlled» asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Medicine*, 100(4), 616-621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
- Juniper, E. F., Guyatt, G. H., Epstein, R. S., Ferrie, P. J., Jaeschke, R., & Hiller, T. K. (1992). Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: Development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*, 47(2), 76-83. <https://doi.org/10.1136/thx.47.2.76>
- Juniper, E. F., Guyatt, G. H., Willan, A., & Griffith, L. E. (1994). Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47(1), 81-87. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90036-1](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90036-1)
- Juniper, E. F., O'Byrne, P. M., Guyatt, G. H., Ferrie, P. J., & King, D. R. (1999). Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European Respiratory Journal*, 14(4), 902-907. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
- Khaleva, E., Rattu, A., Brightling, C., Bush, A., Bossios, A., Bourdin, A., Chung, K. F., Chaudhuri, R., Coleman, C., Dahlén, S.-E., Djukanovic, R., Deschildre, A., Fleming, L., Fowler, S. J., Gupta, A., Hamelmann, E., Hashimoto, S., Hedlin, G., Koppelman, G. H., ... Roberts, G. (2023). Development of Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma (COMSA). *European Respiratory Journal*, 61(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.00606-2022>
- Korn, S., Bourdin, A., Chupp, G., Cosio, B. G., Arbetter, D., Shah, M., & Gil, E. G. (2021). Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(12), 4381-4392.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.058>
- Martínez-Moragón, E., García-Moguel, I., Nuevo, J., Resler, G., Antépara, I., Arismendi-Núñez, E., Casas-Maldonado, F., Dávila-González, I., García-Moguel, I., Velasco-Garrido, J. L., Díaz-Campos, R., Díaz-Donado, C., Gálvez, B., Izquierdo, J. L., López-Viña, A., Martínez-Moragón, E., Navarro-Soriano, C., Palop-Cervera, M., de Llano, L. P., ... ORBE study investigators. (2021). Real-world study in severe eosinophilic asthma patients refractory to anti-IL5 biological agents treated with benralizumab in Spain (ORBE study). *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 417. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01785-z>
- Masoli, M., Lanario, J. W., Hyland, M. E., Menzies-Gow, A., Mansur, A. H., Allen, D., Dodd, J. W., Hayes, G., Valderas, J. M., Lamb, S. E., & Jones, R. C. (2021). The Severe Asthma Questionnaire: Sensitivity to change and minimal clinically important difference. *The European Respiratory Journal*, 57(6), 2100300. <https://doi.org/10.1183/13993003.00300-2021>
- Mortimer, K., Lesosky, M., García-Marcos, L., Asher, M. I., Pearce, N., Ellwood, E., Bissell, K., El Sony, A., Ellwood, P., Marks, G. B., Martínez-Torres, A., Morales,

- E., Perez-Fernandez, V., Robertson, S., Rutter, C. E., Silverwood, R. J., Strachan, D. P., & Chiang, C.-Y. (2022). The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *The European Respiratory Journal*, 60(3), 2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.02865-2021>
- Mosnaim, G. (2023). Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*, 389(11), 1023-1031. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2304871>
- Nair, P., Wenzel, S., Rabe, K. F., Bourdin, A., Lugogo, N. L., Kuna, P., Barker, P., Sproule, S., Ponnarambil, S., Goldman, M., & ZONDA Trial Investigators. (2017). Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 376(25), 2448-2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
- Nathan, R. A., Sorkness, C. A., Kosinski, M., Schatz, M., Li, J. T., Marcus, P., Murray, J. J., & Pendergraft, T. B. (2004). Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(1), 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
- National Heart Lung and Blood Institute, & National Asthma Education Prevention Program. (2020). *2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines | NHLBI, NIH*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/asthma-management-guidelines-2020-updates>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). *Benralizumab for treating severe eosinophilic asthma* [Technology Appraisal Guidance]. NICE. (TA565). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta565>
- Nowak, R. M., Parker, J. M., Silverman, R. A., Rowe, B. H., Smithline, H., Khan, F., Fiening, J. P., Kim, K., & Molfino, N. A. (2015). A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(1), 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.036>
- Park, H.-S., Kim, M.-K., Imai, N., Nakanishi, T., Adachi, M., Ohta, K., Tohda, Y., & Asian Benralizumab Study Group. (2016). A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. *International Archives of Allergy and Immunology*, 169(3), 135-145. <https://doi.org/10.1159/000444799>
- Porsbjerg, C., Melén, E., Lehtimäki, L., & Shaw, D. (2023). Asthma. *The Lancet*, 401(10379), 858-873. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02125-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02125-0)
- Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L.-P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chanez, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., de Jongste, J. C., Kerstjens, H. A. M., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., ... American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(1), 59-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
- Schatz, M., Kosinski, M., Yarlas, A. S., Hanlon, J., Watson, M. E., & Jhingran, P. (2009). The minimally important difference of the Asthma Control Test. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124(4), 719-723.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.053>
- Scottish Medicines Consortium. (2019). *Benralizumab (Fasenra): Full Submission SMC2155* [Medicines Advice (Full Submission)]. Scottish Medicines Consortium.

(SMC2155). <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/benralizumab-fasenra-fullsubmission-smc2155/>

- Stern, J., Pier, J., & Litonjua, A. A. (2020). Asthma epidemiology and risk factors. *Seminars in Immunopathology*, 42(1), 5-15. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00785-1>
- Tejwani, V., Chang, H.-Y., Tran, A. P., Naber, J. A., Gutzwiller, F. S., Winders, T. A., Khurana, S., Sumino, K., Mosnaim, G., Moloney, R. M., & coreASTHMA panel. (2021). A multistakeholder Delphi consensus core outcome set for clinical trials in moderate-to-severe asthma (coreASTHMA). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 127(1), 116-122.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.03.022>
- Tian, B.-P., Zhang, G.-S., Lou, J., Zhou, H.-B., & Cui, W. (2018). Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, 55(9), 956-965. <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1379534>
- Tikhonova, I., Long, L., Ocean, N., Barnish, M., Robinson, S., Nikram, E., Bello, S., Dodman, S., Halpin, D., & Hoyle, M. (2018, marzo 13). *Benralizumab for Treating Severe Asthma: A Single Technology Appraisal*. Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), University of Exeter Medical School. (17/36/06). <https://fundingawards.nihr.ac.uk/award/17/36/06>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/) Fecha de búsqueda: 3 de marzo de 2026		Resultado
Estrategia	#1	("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[Title/Abstract]) AND ("benralizumab"[Supplementary Concept] OR "benralizumab"[Title/Abstract] OR "Fasenra"[Title/Abstract] OR "MEDI-563"[Title/Abstract] OR "BIW-8405"[Title/Abstract]) AND ("systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*"[Title] OR "guide line*"[Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*"[Title] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "random*"[Title] OR "controlled trial*"[Title/Abstract] OR "control trial*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment"[Title/Abstract] OR "technology appraisal"[Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR ("Review"[Title] AND "Literature"[Title]))	184

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 3 de marzo de 2026		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	14813
	#2	(asthma*):ti,ab,kw	39375
	#3	#1 OR #2	39375
	#4	(benralizumab):ti,ab,kw	370
	#5	(fasenra):ti,ab,kw	13
	#6	#4 OR #5	370
	#7	#3 AND #6	278

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://lilacs.bvsalud.org/es/home-es-2/) Fecha de búsqueda: 3 de marzo de 2026		Resultado
Estrategia	#1	benralizumab AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	9

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Motivo de exclusión
Guías de práctica clínica	
Oberle, Amber J., Farrukh Abbas, Muhammad Adrish, Ioana Agache, Megan Conroy, Angel O. Coz Yataco, Frederic F. Little, et al. "Biologic Management in Severe Asthma for Adults: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline." <i>Chest</i> 169, no. 2 (2026): 336–348. https://doi.org/10.1016/j.chest.2025.08.042 .	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.
British Thoracic Society (BTS), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). "Asthma: Diagnosis, Monitoring and Chronic Asthma Management." NICE Guideline NG245. London: NICE, 2024. https://www.nice.org.uk/guidance/ng245 .	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.
National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Asthma Management Guidelines: Focused Updates 2020. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2020. https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/asthma-management-guidelines-2020-updates .	No emite recomendación/decisión para la pregunta de interés.
Evaluaciones de tecnologías sanitarias	
Superintendencia de Salud y Riesgos Laborales (SISALRIL). Benralizumab + corticoesteroides inhalados + β 2-agonista de acción prolongada (LABA) para el tratamiento del asma eosinofílica grave no controlada posterior a terapia convencional en población pediátrica y adulta. Santo Domingo: SISALRIL, 2025. https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/es/biblio-1635728 .	Sin el comparador de interés: dupilumab.
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação N.º 959: Benralizumabe para pacientes adultos com asma eosinofílica grave refratária ao tratamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/es/biblio-1591211 .	Sin el comparador de interés: mepolizumabe.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Benralizumab (Fasenra — AstraZeneca Canada Inc.): Indication: Severe Eosinophilic Asthma. Ottawa: CADTH, 2018. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120705/ .	La recomendación sobre benralizumab se basa en una ETS citada; se prioriza el informe completo de la ETS.
Revisiones sistemáticas	
Farne, Hugo A., Amanda Wilson, Stephen Milan, Emma Banchoff, Freda Yang, y Colin Ve Powell. "Anti-IL-5 Therapies for Asthma." <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 7, no. 7 (2022): CD010834. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub4 .	Sin la población de interés: el metaanálisis incluye pacientes con y sin uso de corticoesteroides orales sin reporte separado por subgrupo.
Lee, Jonghoo, Jae-Uk Song, y Yee Hyung Kim. "The Clinical Efficacy of Type 2 Inflammation-Specific Agents Targeting Interleukins in Reducing Exacerbations in Severe Asthma: A Meta-Analysis." <i>Yonsei Medical Journal</i> 63, no. 6 (2022): 511–519. https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.6.511 .	Sin la población de interés: el metaanálisis incluye pacientes con y sin uso de corticoesteroides orales sin reporte separado por subgrupo.
Charles, David, Jemma Shanley, Sasha-Nicole Temple, Anna Rattu, Ekaterina Khaleva, y Graham Roberts. "Real-World Efficacy of Treatment with Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab and Reslizumab for Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Clinical &</i>	Sin el diseño de estudio de interés: metaanálisis de estudios de vida real, predominantemente retrospectivos.

Experimental Allergy 52, no. 5 (2022): 616–627. https://doi.org/10.1111/cea.14112 .	
Agache, Ioana, Jessica Beltran, Cezmi Akdis, Mubeccel Akdis, Carlos Canelo-Aybar, Giorgio Walter Canonica, Thomas Casale, 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." Allergy 75, no. 5 (2020): 1023–1042. https://doi.org/10.1111/all.14221 .	Sin la población de interés: el metaanálisis incluye pacientes con y sin uso de corticoesteroides orales sin reporte separado por subgrupo.
Liu, Wanshu, Xuesu Ma, y Weikang Zhou. "Adverse Events of Benralizumab in Moderate to Severe Eosinophilic Asthma: A Meta-Analysis." Medicine 98, no. 22 (2019): e15868. https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015868 .	Sin la población ni intervención de interés: el metaanálisis incluye pacientes con distintos niveles de gravedad y regímenes de dosificación diferentes a los de la intervención evaluada.
Tian, Bao-Ping, Gen-Sheng Zhang, Jian Lou, Hong-Bin Zhou, y Wei Cui. "Efficacy and Safety of Benralizumab for Eosinophilic Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." Journal of Asthma 55, no. 9 (2018): 956–965. https://doi.org/10.1080/02770903.2017.1379534 .	Sin la intervención de interés: el metaanálisis incluye pacientes con regímenes de dosificación diferentes a los de la intervención evaluada.
Liu, Ting, Faping Wang, Geng Wang, y Hui Mao. "Efficacy and Safety of Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials." Frontiers of Medicine 12, no. 3 (2018): 340–349. https://doi.org/10.1007/s11684-017-0565-0 .	Sin la población de interés: el metaanálisis incluye pacientes con y sin uso de corticoesteroides orales sin reporte separado por subgrupo.
Wang, Fa-Ping, Ting Liu, Zhu Lan, Su-Yun Li, y Hui Mao. "Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis." PLOS ONE 11, no. 11 (2016): e0166833. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166833 .	Sin la intervención de interés: el metaanálisis incluye pacientes con regímenes de dosificación diferentes a los de la intervención evaluada.
Ensayos clínicos aleatorizados	
Lai, K. F., Y. M. Wu, Z. Luo, X. H. Fu, P. Chen, Z. W. Zhao, L. M. Wang, et al. "Efficacy and Clinical Remission in Patients with Severe Asthma and Blood Eosinophil Counts ≥ 150 cells/ μ l Treated with Benralizumab: A Sub-Analysis of the Phase 3 MIRACLE Study." Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 48, no. 10 (2025): 928–936. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20250416-00210 .	Texto completo no disponible
Jin, Yuwen, Benjamin Guiastrennec, Miriam Stuke, Yuhui Yao, Yajuan Zhang, Peter Barker, Maria Jison, et al. "Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of Benralizumab in Chinese Adults, Adolescents, and Pediatric Participants with Severe Eosinophilic Asthma." Clinical Pharmacokinetics 64, no. 8 (2025): 1231–1243. https://doi.org/10.1007/s40262-025-01538-9 .	Sin el desenlace de interés: análisis de farmacocinética poblacional y exposición-respuesta
Lai, Kefang, Dejun Sun, Ranran Dai, Ronnie Samoro, Hae-Sim Park, Annika Åstrand, David Cohen, et al. "Benralizumab Efficacy and Safety in Severe Asthma: A Randomized Trial in Asia." Respiratory Medicine 229 (2024): 107611. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107611 .	Sin la población de interés: el estudio no requiere uso crónico de corticoesteroides orales como criterio de inclusión.
Jackson, David J., Liam G. Heaney, Marc Humbert, Brian D. Kent, Anat Shavit, Lina Hiljemark, Lynda Olinger, et al. "Reduction of Daily Maintenance Inhaled Corticosteroids in Patients with Severe Eosinophilic Asthma Treated with Benralizumab (SHAMAL): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 4 Study." The Lancet 403, no. 10423 (2024): 271–281. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02284-5 .	Sin el comparador de interés: comparador es CI a dosis alta continuada.

Menzies-Gow, Andrew, Flavia L. Hoyte, David B. Price, David Cohen, Peter Barker, James Kreindler, Maria Jison, Christopher L. Brooks, Peggy Papeleu, y Rohit Katial. "Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab." <i>Advances in Therapy</i> 39, no. 5 (2022): 2065–2084. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02098-1 .	Sin el diseño de estudio de interés: análisis agrupado de ECA ya incluidos por separado.
Menzies-Gow, Andrew, Mark Gurnell, Liam G. Heaney, Jonathan Corren, Elisabeth H. Bel, Jorge Maspero, Timothy Harrison, et al. "Oral Corticosteroid Elimination via a Personalised Reduction Algorithm in Adults with Severe, Eosinophilic Asthma Treated with Benralizumab (PONENTE): A Multicentre, Open-Label, Single-Arm Study." <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 10, no. 1 (2022): 47–58. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00352-0 .	Sin el comparador de interés: no control
Korn, Stephanie, Arnaud Bourdin, Geoffrey Chupp, Borja G. Cosio, Doug Arbetter, Mihir Shah, y Esther Garcia Gil. "Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years." <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> 9, no. 12 (2021): 4381–4392.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.058 .	Sin el diseño de estudio de interés: estudio de extensión sin grupo control
Harrison, Tim W., Pascal Chanez, Francesco Menzella, Giorgio Walter Canonica, Renaud Louis, Borja G. Cosio, Njira L. Lugogo, et al. "Onset of Effect and Impact on Health-Related Quality of Life, Exacerbation Rate, Lung Function, and Nasal Polyposis Symptoms for Patients with Severe Eosinophilic Asthma Treated with Benralizumab (ANDHI): A Randomised, Controlled, Phase 3b Trial." <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 9, no. 3 (2021): 260–274. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30414-8 .	Sin la población de interés: el estudio no requiere uso crónico de corticoesteroides orales como criterio de inclusión.
Panettieri, Reynold A., Jr., Tobias Welte, Kartik V. Shenoy, Stephanie Korn, Margret Jandl, Edward M. Kerwin, Rosa Feijoo, Peter Barker, Richard F. Olsson, y Ubaldo J. Martin. "Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA)." <i>Journal of Asthma and Allergy</i> 13 (2020): 115–126. https://doi.org/10.2147/JAA.S240044 .	Sin la intervención de interés: el esquema evaluado correspondió únicamente al régimen de inducción, sin incluir la fase de mantenimiento
Bleecker, Eugene R., J. Mark FitzGerald, Pascal Chanez, Alberto Papi, Steven F. Weinstein, Peter Barker, Stephanie Sproule, Geoffrey Gilmartin, Magnus Aurivillius, Viktoria Werkström, and Mitchell Goldman, on behalf of the SIROCCO Study Investigators. 2016. "Efficacy and Safety of Benralizumab for Patients with Severe Asthma Uncontrolled with High-Dosage Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β 2-Agonists (SIROCCO): A Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled Phase 3 Trial." <i>The Lancet</i> 388 (10056): 2115–2127. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1 .	Sin la población de interés: el estudio no requiere uso crónico de corticoesteroides orales como criterio de inclusión.
FitzGerald, J. Mark, Eugene R. Bleecker, Parameswaran Nair, Stephanie Korn, Ken Ohta, Marek Lommatzsch, Gary T. Ferguson, William W. Busse, Peter Barker, Stephanie Sproule, Geoffrey Gilmartin, Viktoria Werkström, Magnus Aurivillius, and Mitchell Goldman, on behalf of the CALIMA Study Investigators. 2016. "Benralizumab, an Anti-Interleukin-5 Receptor α Monoclonal Antibody, as Add-On Treatment for Patients with Severe, Uncontrolled, Eosinophilic Asthma (CALIMA): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial." <i>The Lancet</i> 388 (10056): 2128–2141. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8 .	Sin la población de interés: el estudio no requiere uso crónico de corticoesteroides orales como criterio de inclusión.

U.S. National Library of Medicine. 2013. "A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Phase 3 Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inhaled Corticosteroid Plus Long-Acting β 2 Agonist (BORA)." ClinicalTrials.gov Identifier NCT01947946. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01947946 .	Sin la intervención de interés: inclusión de pacientes con corticoesteroides inhalados a dosis media ($>250 \mu\text{g}$ y $\leq 500 \mu\text{g}$ de fluticasona).
---	---

Tabla 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	GINA 2025	EAACI 2021	ERS/ATS 2020	GEMA 2025
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración				
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	7	5	5
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	7	5	5
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	7	7	4
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	7	6	6
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	7	6	6
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	7	7	6
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	7	4	6
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	5	3	7
Subtotal del dominio	43	54	43	45
	73%	96%	73%	77%
Dominio 6 - Independencia Editorial				
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	5	4	5	5
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	6	5	6	4
Subtotal del dominio	11	9	11	9
	75%	58%	75%	58%
Total	74%	77%	74%	68%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

Tabla 6. Riesgo relativo y atribuible de la eficacia y seguridad de benralizumab cada 8 semanas frente a placebo a las 28 semanas.

Desenlace	Intervenciones	Eventos, n (%)	RR (IC 95 %)	Valor p	RA (IC 95%)
Reducción del 100 % de la dosis de corticoesteroide oral (suspensión completa)	Placebo	8 (10,7 %)	Ref.	—	—
	Benralizumab Q8W	22 (30,1 %)	2,83 (1,34 - 5,94)	0,004	196 más por 1000 personas (36 más a 529 más)
Reducción ≥ 75 % de la dosis de corticoesteroide oral	Placebo	15 (20 %)	Ref.	—	—
	Benralizumab Q8W	37 (50,7 %)	2,53 (1,53 - 4,2)	<0,001	306 más por 1000 personas (106 más a 640 más)
Reducción ≥ 50 % de la dosis de corticoesteroide oral	Placebo	28 (37,3 %)	Ref.	—	—
	Benralizumab Q8W	48 (65,8 %)	1,76 (1,26 - 2,47)	0,001	283 más por 1000 personas (97 más a 548 más)
Dosis final de corticoesteroide oral ≤ 5,0 mg/día	Placebo	25 (33,3 %)	Ref.	—	—
	Benralizumab Q8W	43 (58,9 %)	1,77 (1,22 - 2,57)	0,003	256 más por 1000 personas (73 más a 523 más)
Pacientes con al menos una exacerbación asmática	Placebo	39 (52 %)	Ref.	—	—
	Benralizumab Q8W	17 (23,3 %)	0,45 (0,28 - 0,72)	<0,001	286 menos por 1000 personas (374 menos a 146 menos)
Cualquier evento adverso	Placebo	62 (82,7 %)	Ref.	—	—
	Benralizumab Q8W	55 (75,3 %)	0,91 (0,77 - 1,08)	0,316	74 menos por 1000 personas (190 menos a 66 más)
Discontinuación del tratamiento por evento adverso	Placebo	2 (2,7 %)	Ref.	—	—
	Benralizumab Q8W	3 (4,1 %)	1,54 (0,27 - 8,96)	0,679	15 más por 1000 personas (20 menos a 215 más)

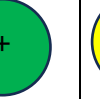
Desenlace	Intervenciones	Eventos, n (%)	RR (IC 95 %)	Valor p	RA (IC 95%)
Evento adverso serio	Placebo	14 (18,7 %)	Ref.	—	92 menos por 1000 personas (146 menos a 37 más)
	Benralizumab Q8W	7 (9,6 %)	0,51 (0,22 - 1,20)	0,157	
Evento adverso serio no relacionado con exacerbación asmática	Placebo	11 (14,7 %)	Ref.	—	65 menos por 1000 personas (115 menos a 65 más)
	Benralizumab Q8W	6 (8,2 %)	0,56 (0,22 - 1,44)	0,303	
Muerte*	Placebo	0 (0 %)	Ref.	—	27 más por 1000 (10 menos a 65 más)
	Benralizumab Q8W	2 (2,7 %)	No estimable	—	

Siglas: Q8W: cada 8 semanas (*every 8 weeks*); RR: riesgo relativo; IC 95 %: intervalo de confianza del 95%; RA: riesgo atribuible; Ref.: categoría de referencia.

Análisis estadístico: Se llevó a cabo utilizando R (versión 4.4.2) ejecutado a través de la interfaz RStudio (versión 2025.9.0.387). Para la estimación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95 %, se empleó el paquete epitools (versión 0.5.10.1), utilizando la función riskratio (). Los cálculos se realizaron siguiendo el principio de análisis por intención de tratar (*intention-to-treat*, ITT), considerando a todos los participantes según el grupo al que fueron originalmente asignados.

*El RR no fue estimable debido a la ausencia de eventos en el grupo placebo (celda de valor cero); el RA sí fue estimable.

Tabla 7. Evaluación metodológica del riesgo de sesgo según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

Autor año	Desenlaces	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Nair et al., 2017 (ZONDA)	Exacerbación severa, control sintomático del asma, uso de corticosteroides orales, eventos adversos, discontinuación por eventos adversos y calidad de vida.							

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, los rojos alto riesgo de sesgo, y los amarillos riesgo de sesgo poco claro.

- a. Riesgo incierto debido al financiamiento íntegro del ensayo por parte de AstraZeneca, empresa que además participó en su diseño, ejecutó el análisis estadístico mediante empleados propios y proporcionó asistencia editorial para la redacción del manuscrito a través de una firma contratada por el patrocinador.

Anexo 1. Revisión Sistemática

I. METODOLOGÍA

I.1. Revisión sistemática de evaluaciones económicas

La revisión sistemática se realizó siguiendo los principios metodológicos establecidos en la declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021⁶¹). El objetivo fue identificar, seleccionar y sintetizar evaluaciones económicas completas que comparan benralizumab con sus alternativas comparadoras en la población de interés.

1.1.1. Estrategia de búsqueda

Se desarrolló una estrategia de búsqueda estructurada utilizando términos MeSH y palabras clave en lenguaje libre. La búsqueda se ejecutó el 22 de abril de 2026 en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus, ScienceDirect y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). La estrategia consideró tres dominios conceptuales: (1) la tecnología de interés (benralizumab), (2) la condición clínica (asma eosinofílica severa) y (3) los tipos de evaluación económica (costo efectividad, costo utilidad, impacto presupuestal, AVAC/QALY, RCEI/ICER). El detalle de las estrategias por base de datos se presenta en la tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Fuente	Estrategia de búsqueda	Total de resultados
PubMed	(benralizumab[MeSH Terms] OR benralizumab[Title/Abstract] OR "anti-IL-5 receptor"[Title/Abstract]) AND ("eosinophilic asthma"[Title/Abstract] OR "severe asthma"[Title/Abstract] OR asthma[MeSH Terms]) AND ("Economics"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost-benefit"[Title/Abstract] OR "cost-minimization"[Title/Abstract] OR "budget impact"[Title/Abstract] OR "economic evaluation"[Title/Abstract] OR "pharmacoeconomics"[Title/Abstract] OR "health care costs"[MeSH Terms] OR QALY[Title/Abstract] OR ICER[Title/Abstract])	29
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (benralizumab) AND TITLE-ABS-KEY (eosinophil asthma) AND TITLE-ABS-KEY (cost benefit analysis) AND TITLE-ABS-KEY (cost effectiveness) AND TITLE-ABS-KEY (cost utility)) AND (economic evaluation)	1
Science direct	("cost benefit" OR "cost minimization" OR "cost-effectiveness") AND benralizumab AND "eosinophilic asthma"	44
Brisa	("cost benefit" OR "cost minimization" OR "cost-effectiveness") AND benralizumab AND "eosinophilic asthma"	2
	Total	76

Fecha de búsqueda: 22 de abril de 2026

⁶¹ Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

1.1.2. Criterios de selección

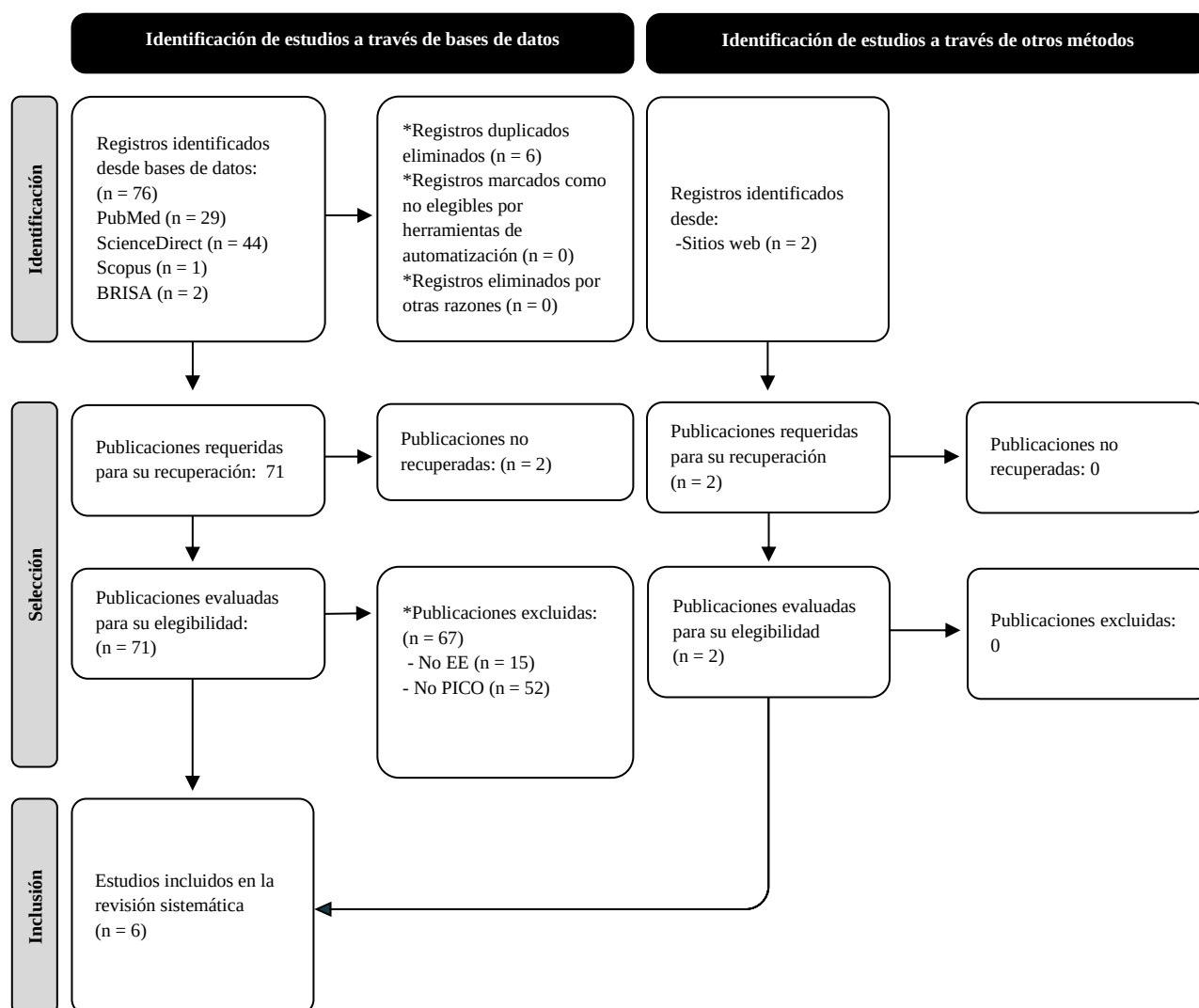
Criterios de inclusión: se incluyeron evaluaciones económicas que realizaran análisis de costo-efectividad, costo utilidad o costo minimización, así como análisis de impacto presupuestal, que evaluaran benralizumab en adultos con asma eosinofílica severa y realizaran comparación explícita entre alternativas terapéuticas, sin restricción de idioma.

Criterios de exclusión: se excluyeron estudios en población pediátrica, análisis en indicaciones distintas al asma eosinofílica severa, y resúmenes de congreso sin artículo completo disponible.

1.1.3. Proceso de selección y extracción de datos

El proceso de selección se desarrolló en tres etapas consecutivas: eliminación de registros duplicados, evaluación de títulos y resúmenes, y revisión del texto completo, aplicando los criterios de selección previamente definidos. Los resultados de este proceso se presentan conforme el diagrama de flujo PRISMA 2020 (Figura 1). Por su parte, la extracción de datos se realizó mediante una tabla estandarizada que incluyó país, año de publicación, perspectiva, horizonte temporal, tipo de modelo, intervenciones comparadas, medida de efectividad, principales resultados económicos y conclusiones de los autores.

Figura 1. Flujograma de selección de estudios de evaluaciones económicas



1.1.4. Evaluación de la calidad

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos se realizó mediante la lista de verificación Consensus Health Economic Criteria (CHEC), adaptada para revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas (Evers et al., 2005⁶²). Debido a que la transferibilidad de estos estudios suele ser limitada, se optó por asumir valores del contexto peruano como el umbral de costo-efectividad nacional (S/ 25,007/AVAC, aproximadamente equivale a 1.4 PBI per cápita) y la perspectiva del financiador.

II. RESULTADOS

II.1. Revisión sistemática de evaluaciones económicas

2.1.1. Resultado del proceso de selección

La búsqueda bibliográfica identificó un total de 76 registros en las bases de datos consultadas (PubMed: 29, ScienceDirect: 44, Scopus: 1, BRISA: 2). Tras la eliminación de seis registros duplicados y la evaluación por criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron cinco evaluaciones económicas que cumplieron con todos los criterios de selección. Las principales causas de exclusión fueron el no corresponder al tipo de evaluación económica requerida (n = 15) y no cumplir con la estructura PICO definida (n = 52). El flujo detallado del proceso de selección se presenta en el flujograma de selección (Figura 1).

2.1.2. Características y resultados de los estudios incluidos

Los seis estudios incluidos corresponden a evaluaciones económicas desarrolladas en sistemas de salud internacionales (Colombia, Brasil, España, Suecia, Canadá e Inglaterra). En la Tabla 2 se presenta un resumen de las características metodológicas y resultados principales de cada estudio.

Tabla 2. Resultados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas

Autor/Año/ País	Objetivo	Intervención/ Comparador	Método	Resultados principales	Conclusión
Buendía et al. (2021) Colombia	Estimar la costo utilidad de benralizumab + SoC vs. SoC solo en adultos con asma grave eosinofílica no controlada, desde la perspectiva del sistema de salud.	Benralizumab 30 mg c/8 sem + SoC vs. SoC solo (CI-LABA dosis media-alta).	Modelo de Markov (4 estados: controlada, exacerbación, muerte por asma, muerte por todas causas). Horizonte de vida.	RCEI: USD 42,746/AVAC. Ganancia incremental: 0,16 AVAC/paciente/ año. Impacto presupuestal adicional a 5 años: USD 2,086,909,070. Precio de benralizumab: COP 6,781,830 (S/ 6,265.58) ^{1/} .	No costo-efectivo al umbral de USD 18,000/AVAC. Se recomienda negociar reducción de precio del 41 %.
CONITEC — Min. Salud Brasil	Evaluar benralizumab y mepolizumab	Benralizumab 30 mg + SoC (CI-LABA) vs.	Modelo de Markov de estados	RCEI: R\$ 83,151.91 por exacerbación	No recomendado para

⁶² Evers, S., Goossens, M., de Vet, H., van Tulder, M., & Ament, A. (2005). Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 21(2), 240–245. <https://doi.org/10.1017/S0266462305050324>

(2021) Brasil	en adultos (≥ 18 años) con asma eosinofílica grave refractaria al SoC desde la perspectiva del sistema público SUS.	SoC disponible en SUS (CI-LABA sin OCS explícito).	transicionales. Análisis de sensibilidad univariado.	con hospitalización evitada. Precio de benralizumab: R\$ 9,273.46 (S/ 6,111.21 aprox) ^{1/} . Impacto presupuestal a 5 años: R\$ 3,402,467,914.	incorporación al SUS. Costo considerado excesivo pese a mayor efectividad clínica.
Padilla-Galo et al. (2021) España	Evaluar resultados clínicos y gasto sanitario con benralizumab en asma eosinofílica refractaria en vida real, desde la perspectiva del SNS español.	Benralizumab 30 mg (3 dosis c/4 sem, luego c/8 sem) vs. tratamiento previo (año basal: otros biológicos o SoC)	Estudio multicéntrico transversal de vida real. ACE y ACU con simulación de Montecarlo.	RCEI: 602 euros/exacerbación grave evitada; 983,86 euros/aumento de 3 puntos en ACT. RCU: € 18,177/AVAC. Reducción del 88 % en exacerbaciones graves. Costo del tratamiento de benralizumab: 13,762.64 euros (S/ 54,581.38) ^{1/} .	Costo-efectivo bajo umbral de € 24,000/AVAC en España.
Andersson et al. (2020) Suecia	Estimar la costo-efectividad de benralizumab vs. SoC + OCS en asma eosinofílica grave dependiente de OCS en Suecia, desde perspectiva social y del pagador.	Benralizumab 30 mg SC (c/4 sem $\times$ 3, luego c/8 sem) + SoC vs. SoC + OCS (≥ 5 mg/día).	Modelo de Markov de cohorte (3 estados: síntomas diarios, exacerbación, mortalidad). Ciclos de 4 semanas. Horizonte de vida. Tasa de descuento 3 %.	RCEI: SEK 465,972 (€ 43,349)/ AVAC. Precio de benralizumab: SEK 23,383.85 (S/ 8,860.98 aprox) ^{1/} .	Costo-efectivo bajo umbral estimado de SEK 514,000 (€ 47,815) en Suecia.
CADTH – Common Drug Review (CDR), 2018, Canadá	Determinar la costo-efectividad de benralizumab como terapia adicional al estándar de cuidado (SOC), comparado con SOC solo o con SOC más otros biológicos (mepolizumab, omalizumab),	Benralizumab 30 mg SC (cada 4 semanas las primeras 3 dosis, luego cada 8 semanas) + SOC (ICS a dosis altas + LABA $\pm$ OCS) vs. SOC solo.	Análisis de costo-utilidad con modelo de Markov de 4 estados de salud. Horizonte temporal: vida completa (~50 años), ciclos de 28 días.	RCEI: \$62,209/AVAC en población con 100 % OCS crónico.	Benralizumab + SOC no es costo-efectivo frente a SOC solo al precio presentado. Se requeriría una reducción de precio > 15 % para alcanzar un RCEI $< \$50,000$ /AVA

	en adultos canadienses con asma eosinofílica grave no controlada.				C (población OCS crónico).
NICE 2019, Inglaterra	Evaluación general de la evidencia sobre el uso de benralizumab (Fasenra) para el tratamiento del asma eosinofílica grave en adultos.	Benralizumab vs. tratamiento estándar.	Modelo de Markov de 4 estados, el cual simula cómo cambia la salud de un paciente de asma mes a mes.	RCEI: 45,406 £ por AVAC ganado, lo cual supera el umbral de £20,000 a £30,000.	El comité concluye recomendar bajo restricciones como el cumplimiento para pacientes muy específicos. Además, condicionada a un descuento del precio de la TS, pactado con el sistema de salud.
Elaboración propia. Nota: 1/ Tipos de cambio promedio 2021: 9,21 coronas suecas/USD; 0,88 euros/USD; 3,49 soles/USD; y 0,00092 soles/peso colombiano. Disponible en: https://datos.bancomundial.org/indicador/PA.NUS.FCRF RCEI: razón de costo efectividad incremental; AVAC: año de vida ajustado por calidad; RCU: razón de costo utilidad; SoC: estándar de cuidado; CI-LABA: corticoesteroide inhalado + agonista beta 2 de acción prolongada; OCS: corticoesteroide oral sistémico; WTP: disposición a pagar; SUS: Sistema Único de Saúde (Brasil); SNS: Sistema Nacional de Salud (España).					

2.1.3. Análisis e interpretación de los resultados

Los resultados de los estudios internacionales evidencian una marcada heterogeneidad en la costo-efectividad de benralizumab, influenciada principalmente por el precio de la tecnología, el contexto del sistema de salud y el umbral de disposición a pagar aplicado en cada país.

Respecto a los estudios en Latinoamérica, Buendía et al. (2021) reportaron una RCEI de USD 42,746/AVAC en Colombia, valor que supera ampliamente el umbral nacional de USD 18,000/AVAC, por lo que concluyeron que benralizumab no es costo-efectiva sin una reducción sustancial del precio ($\geq 41\%$). Este resultado resulta altamente relevante para el contexto peruano, dado que ambos países comparten características económicas similares, lo que sugiere que benralizumab tampoco sería costo-efectivo bajo el umbral peruano vigente de S/ 25,007/AVAC. De manera consistente, el informe de la CONITEC de Brasil (2021) no recomendó la incorporación de benralizumab al Sistema Único de Saúde (SUS) debido a su alto costo incremental, a pesar de reconocer su eficacia clínica, lo que refuerza la evidencia regional sobre las limitaciones de costo-efectividad en sistemas públicos con restricciones presupuestarias.

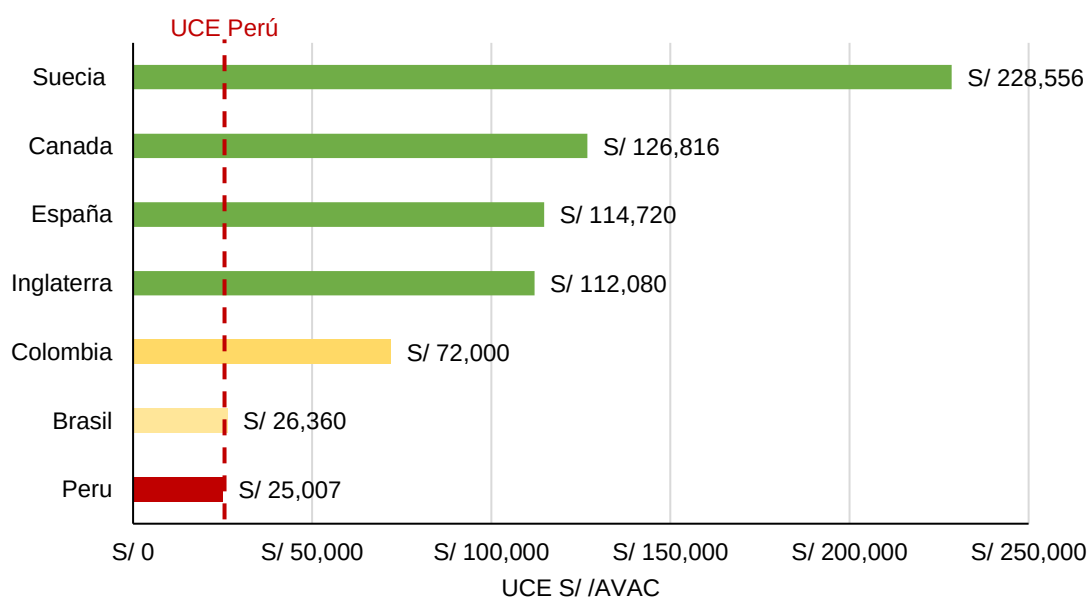
En contraste, los estudios europeos concluyen que benralizumab sí es costo-efectivo como Padilla-Galo et al. (2021) quienes reportan una RCEI de € 18,177/AVAC bajo el umbral español de € 24,000/AVAC, y Andersson et al. (2020) estiman una RCEI de € 34,127/AVAC bajo un umbral de € 47,815/AVAC en Suecia. Sin embargo, estos umbrales son significativamente más altos que el peruano (S/ 25,007/AVAC es equivalente a € 5,649 al

tipo de cambio de referencia), y en Inglaterra los umbrales de costo-efectividad (UCE) ascienden a 20,000 y 30,000 libras esterlinas, siendo la TS recomendada bajo restricciones muy específicas y condicionado a acuerdos comerciales, por lo que estos hallazgos no son directamente transferibles al contexto nacional.

Asimismo, en Canadá, El RCEI de \$62,209 excede el umbral de referencia implícito usado por CADTH de \$50,000/AVAC, por lo que el CDR concluyó que se requiere una reducción de precio de 15 % para que benralizumab sea costo-efectivo incluso en esta subpoblación favorable.

En conjunto, la evidencia sugiere que benralizumab presenta beneficios clínicos documentados y puede ser costo-efectivo en entornos con alto umbral de disposición a pagar; no obstante, no alcanzaría niveles aceptables de costo-efectividad en el contexto peruano bajo los estándares actuales. En la figura 2 se compara los umbrales de costo-efectividad internacionales ajustados a soles el cual denota la disparidad que existe entre ellos.

Figura 2. Comparación internacional de umbrales de costo-efectividad en soles peruanos (ajustados por tipo de cambio)



Elaboración propia.

Nota: tipo de cambio empleado (BCRP, 2021): EUR/S/ = 4.78; USD/S/ = 4.00; BRL/S/ = 0.659, USD a S/= 3.28 (2018) y 3.33 (2019).

UCE: umbral de costo-efectividad

BCRP: Banco Central de Reserva del Perú

AVAC: año de vida ajustado por calidad

ANEXO 2. Análisis de costo efectividad (ACE)

La Tabla 1 presenta el marco de información preliminar (estructura PICO) que orienta el desarrollo de esta evaluación.

Tabla 1. Información preliminar para la evaluación económica (estructura PICO)

Componente	Detalle
Problema de decisión	¿Existe evidencia económica para benralizumab con la población objetivo establecida?
Población objetivo	Pacientes adultos con diagnóstico de asma eosinofílica ^(a) severa ^(b)
Tecnología sanitaria de interés	Terapia inhalatoria ^(c) más benralizumab ^(d) (30 mg SC c/4 sem × 3 dosis, luego c/8 sem)
Comparador	Terapia inhalatoria ^(c) más corticoesteroide oral ^(e) (prednisona ≥ 10 mg/día)
Desenlaces	Eficacia: exacerbación severa*, control sintomático del asma**, uso de corticosteroides orales. Seguridad: eventos adversos, discontinuación. Calidad de vida***
Perspectiva	Financiador / ofertante (EsSalud)
Horizonte temporal	1 año
Tipo de evaluación económica	Evaluación económica completa: análisis de costo-efectividad
Evidencia económica	Análisis de costos (individual y agregado) + análisis de costo-efectividad (ACE)
Fuentes de datos	Efectividad: ZONDA (Nair et al., NEJM 2017). Costos: SISMED - MINSA (benralizumab); SAP-EsSalud (comparadores); Tarifario EsSalud. Utilidades: Lloyd et al. (2007). UCE: Resolución Ministerial N.º 267-2025/MINSA (S/ 25,007/AVAC)

(a) Recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/μL o ≥ 150 células/μL si reciben tratamiento oral con corticoesteroide.
(b) Paciente no controlado pese a buena adherencia a CI-LABA en dosis altas y manejo de factores contribuyentes; o que requiere CI-LABA en dosis altas para mantener el control; o con tratamiento oral continuo/casi continuo con corticoesteroide sistémico (GINA, 2025).

(c) Terapia de rescate: salbutamol 100 μg/dosis (2-4 inhalaciones a demanda). Terapia de mantenimiento: fluticasona/salmeterol 250/25 μg (> 500 μg fluticasona/día).

(d) Benralizumab 30 mg SC c/4 sem × 3 dosis iniciales, luego c/8 sem (DIGEMID, 2023).

(e) Prednisona ≥ 10 mg VO cada 24 horas.

* Exacerbación severa: uso de corticosteroides sistémicos ≥ 3 días consecutivos; o hospitalización/visita a urgencias que requiera corticosteroides sistémicos (Reddel et al., 2009; Tejwani et al., 2021).

** Control sintomático: medido con ACQ (DMI: 0,5 puntos), ACT (DMI: 3 puntos) u otras escalas validadas.

*** Calidad de vida: AQLQ, SGRQ (DMI: 0,5 puntos) u otras escalas específicas para asma.

I. METODOLOGÍA

I.1. Tipo de evaluación económica y perspectiva

Se desarrolló una evaluación económica completa de tipo análisis de costo-efectividad (ACE), conforme a las guías metodológicas del IETSI-EsSalud para evaluaciones de tecnologías sanitarias y a las recomendaciones internacionales para el desarrollo de evaluaciones económicas en salud (Drummond et al., 2015; Husereau et al., 2013 [CHEERS]). El ACE compara simultáneamente los costos y los efectos en salud de las alternativas evaluadas, expresando los resultados como la RCEI: el costo adicional por unidad de efectividad adicional obtenida con la intervención respecto al comparador.

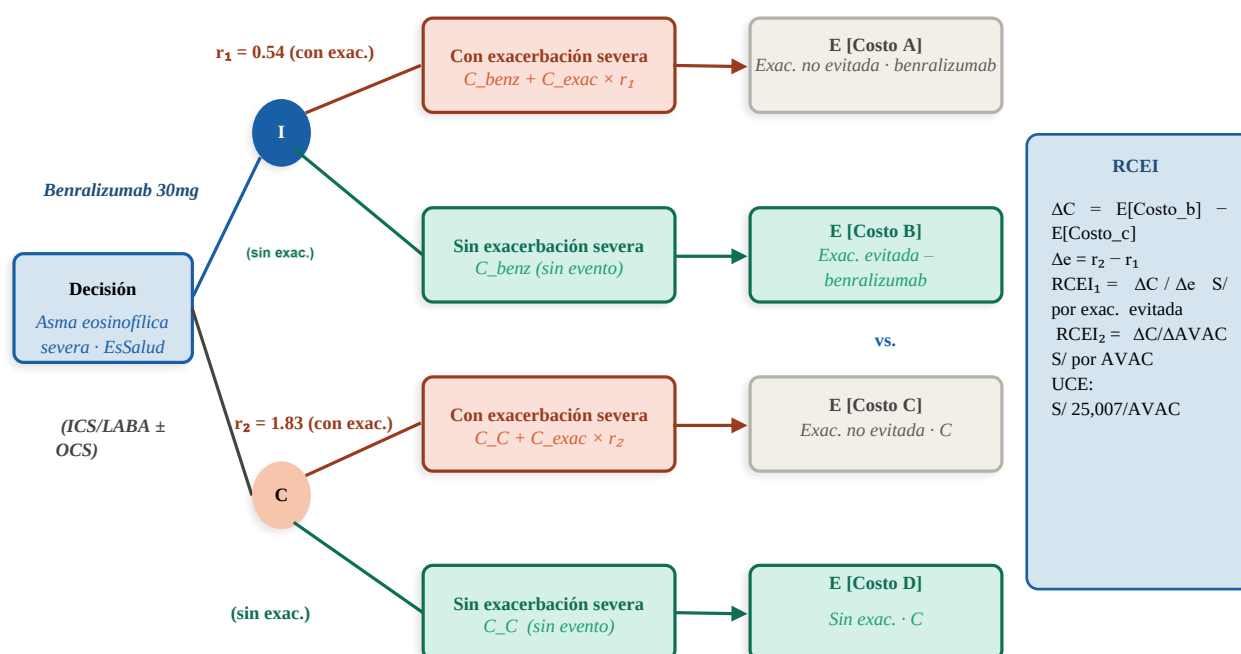
La perspectiva adoptada es la del financiador/ofertante (EsSalud), incluyendo exclusivamente los costos directos médicos que recaen sobre la institución como medicamentos y manejo de episodios de exacerbación severa. El horizonte temporal es de un año, adecuado dado que la eficacia de benralizumab se evidencia en el corto plazo y el estudio ZONDA reporta datos anualizados. No se aplicó tasa de descuento dado el horizonte temporal es de un año (Briggs et al., 2006; Drummond et al., 2015).

I.2. Estructura del modelo

La herramienta de modelización elegida de manera conceptual es el árbol de decisión, un modelo de decisión estocástico ampliamente utilizado en evaluaciones económicas de condiciones agudas o con horizonte temporal menor a cinco años (Briggs et al., 2006; Petrou y Gray, 2011). Esta elección es metodológicamente apropiada para el presente análisis, dado que (i) el horizonte temporal es de un año; (ii) el desenlace principal (exacerbación severa) es un evento discreto y acotado temporalmente.

El árbol de decisión estructurado se puede apreciar en la Figura 1 y parte de un nodo de decisión del cual emergen dos ramas de tratamiento: (A) benralizumab añadido a la terapia inhalatoria estándar, y (B) terapia estándar compuesta por CI/LABA y corticoesteroide oral (comparador). Asu vez, cada rama deriva en dos nodos de probabilidad que representan los posibles desenlaces mutuamente excluyentes al cabo de un año: la ocurrencia de al menos una exacerbación severa y la ausencia de exacerbaciones. Para cada combinación de rama y desenlace se estiman el costo y la efectividad esperados, determinando el valor esperado de cada alternativa mediante el promedio ponderado de sus respectivos desenlaces.

Figura 1. Árbol de decisión para el análisis de costo-efectividad de benralizumab en asma eosinofílica severa



Fuente: Eficacia: (Nair et al., 2017); UCE: S/ 25,007/AVAC (RM N.º 267-2025/MINSA)

I.3. Parámetros del modelo

I.3.1. Parámetros clínicos

Se utilizará la tasa de ocurrencia de exacerbación severa, en lugar de probabilidades, para cada rama del modelo. Estas tasas fueron obtenidas del ensayo clínico aleatorizado ZONDA (NCT02075255), publicado por Nair et al. (2017). Este ensayo evaluó el efecto de benralizumab sobre los corticoesteroides orales de mantenimiento en pacientes con asma grave dependiente de OCS, reportando las tasas anuales de exacerbaciones severas para la pauta de administración cada 8 semanas: $r_1 = 0.54$ (IC 95 %: 0.17–0.83) para benralizumab y $r_2 = 1.83$ (IC 95 %: 1.50–2.20) para el grupo placebo (comparador). En la Tabla 2 se presenta el resumen de los parámetros clínicos utilizados.

Tabla 2. Parámetros clínicos del modelo

Parámetro	Valor central	Rango	Fuente
Tasa ^{a/} de exacerbaciones en 1 año utilizando benralizumab (r_{exac_b}): r_1	0.54	0.17 – 0.83	Nair et al., 2017, Zonda
Tasa ^{a/} de exacerbaciones en 1 año utilizando el comparador (r_{exac_c}): r_2	1.83	1.50 – 2.20	Nair et al., 2017, Zonda
AVAC perdidos por exacerbación	0.10	0.06 – 0.15	Lloyd, 2007

Elaboración propia

Nota: a/ Los valores corresponden a tasa de incidencias anuales, se asume una distribución de Poisson para los eventos (ver Anexo 2.1).

La reducción absoluta de la tasa de exacerbaciones ($\Delta e = r_2 - r_1 = 1.29$ exacerbaciones/paciente/año) se utilizó como medida primaria de efectividad. Para la conversión a AVAC, se aplicó el peso de utilidad por exacerbación severa reportado por Lloyd et al. (2007), quienes estimaron una pérdida de 0.10 AVAC por episodio de exacerbación grave en pacientes con asma moderada a severa en el Reino Unido (rango: 0.06–0.15). Este valor es ampliamente utilizado en modelos de costo-efectividad de asma (Drummond et al., 2015) y es el mismo que emplean estudios comparables de la revisión sistemática (Buendía et al., 2022; Andersson et al., 2020).

I.3.2. Parámetros económicos

Se incluyeron tres componentes de costo desde la perspectiva de EsSalud: (1) costo del tratamiento anual con benralizumab ($C_{benz} = S/ 39,901$); (2) costo del tratamiento anual comparador ($C_{SoC} = S/ 330$); y (3) costo por episodio de exacerbación severa ($C_{exac} = S/ 12,904$). En la Tabla 3 se presenta el resumen de los parámetros económicos utilizados.

Los costos del tratamiento farmacológico se obtuvieron a partir de los precios unitarios y las posologías descritas en sus respectivas fichas técnicas. El precio de benralizumab se extrajo de la base de datos del Sistema de Suministro de Medicamentos e Insumos Médico-Quirúrgicos (SISMED) del Ministerio de Salud (MINSa). Por su parte, el costo de las exacerbaciones se estimó considerando tres escenarios clínicos (atención en emergencia

con alta, atención en emergencia con hospitalización y unidad de cuidados intensivos [UCI]), los cuales fueron validados por el especialista en neumología de EsSalud y ponderados según sus respectivas frecuencias de episodios anuales (ver anexo 2.2).

Tabla 3. Precio de las tecnologías sanitarias en evaluación

Tecnologías sanitarias	Código SAP	Año	Precio unitario
Benralizumab 30 mg ¹	-	2026	S/ 4,947.00
Fluticasona/salmeterol 250 ug + 25 ug	10500042	2026	S/ 25.07
Salbutamol 100 ug	10500020	2026	S/ 4.08
Prednisona 5 mg	10150010	2026	S/ 0.03

1. Información extraída del SISMED-MINSA

Tabla 4. Costo anual por paciente según la posología de cada tecnología sanitaria

Tecnologías sanitarias		Posología	Precio unitario	Dosis	Unidades por dosis	Unidades totales anual	Costo tratamiento anual por paciente	Costos totales por intervención y comparador
Intervención	Benralizumab 30 mg	30 mg por vía subcutánea cada 4 semanas por las primeras 3 dosis, y luego cada 8 semanas en lo sucesivo ¹	S/ 4,947.00	1	1	8	S/ 39,576.00	S/ 39,901.32
	Fluticasona/ salmeterol 250 ug + 25 ug	inhalación 250 µg/25 µg por dosis, > 500 µg de fluticasona al día (1 inhalador tiene para 60 dosis, dos veces al día dura 30 días) ¹	S/ 25.07	60	1	12	S/ 300.84	
	Salbutamol 100 ug	inhalación 100 µg por dosis, dos a cuatro inhalaciones a demanda (1 inhalador tiene 200 inhalaciones cada dosis tiene 100ug) ²	S/ 4.08	2	1	4	S/ 24.48	
				4	1	8		
Comparador	Fluticasona/ salmeterol 250 ug + 25 ug	inhalación 250 µg/25 µg por dosis, > 500 µg de fluticasona al día. (1 inhalador tiene para 60 dosis, dos veces al día dura 30 días) ¹	S/ 25.07	60	1	12	S/ 300.84	S/ 329.70
	Salbutamol 100 ug	inhalación 100µg por dosis, dos a cuatro inhalaciones a demanda (1 inhalador tiene 200 inhalaciones cada dosis tiene 100ug) ²	S/ 4.08	2	1	4	S/ 24.48	
				4	1	8		
	Prednisona 5 mg	>= 10 mg vía oral cada 24 horas	S/ 0.03	2	730	146	S/ 4.38	
Costo incremental del tratamiento por paciente							S/ 39,571.62	

Nota:

1. Ficha técnica de benralizumab. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/Biologicos/FT_PB_BE01203_V01.pdf
2. Ficha técnica Fluticasona/salmeterol. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81791/FT_81791.html
3. Ficha técnica salbutamol. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70869/FichaTecnica_70869.html

Tabla 5. Resumen de costos por uso de recursos en un episodio de exacerbación en pacientes con asma eosinofílica según escenario

Resumen	Emergencias	Hospitalización	UCI
Costos totales por 1 episodio de exacerbación	S/ 727.84	S/ 1,662.10	S/ 13,032
Frecuencias en un año	6	2	0.4
E[costos por episodio de exacerbación anual]=	S/ 12,904.05		

Tabla 6. Parámetros económicos del modelo

Parámetros ^{1/}	Valor central	Fuente
Costo anual benralizumab + to (S/): $Costo_b$	S/ 39,901	SISMED + SAP - EsSalud
Costo anual comparador (S/): $Costo_c$	S/ 330	SAP - EsSalud
Costo por exacerbación (S/): C_{exac}	S/ 12,904	Especialista

1/ Para mayor detalle de la estimación de costos, véase el Informe N°001 (análisis de costos individuales).

1.4. Estimación de los valores esperados y el cálculo de la RCEI

El valor esperado de costos de cada alternativa se calcula ponderando el costo de cada desenlace por su probabilidad de ocurrencia, conforme a las siguientes ecuaciones:

$$(1) E[Costo_b] = Costo_b + (C_{exac} \times r_{exac_b})$$

$$(2) E[Costo_c] = Costo_c + (C_{exac} \times r_{exac_c})$$

$$(3) \Delta C = E[Costo_{benz}] - E[Costo_c]$$

La eficacia incremental se estima mediante las siguientes ecuaciones:

$$(4) \Delta e (\text{exacerbaciones evitadas}) = r_2 - r_1$$

$$(5) \Delta AVAC = \Delta e \times AVAC \text{ por exacerbación evitada}$$

Cabe resaltar que la eficacia incremental se expresa como la reducción de la tasa anual de exacerbaciones, interpretada como el número esperado de exacerbaciones evitadas por paciente y año. A partir de lo obtenido en (3) y (5) se obtienen las razones de costo efectividad por exacerbación ($RCEI_1$) y por AVAC ($RCEI_2$):

$$(6) RCEI_1 = \frac{\Delta C}{\Delta e}$$

$$(7) RCEI_1 = \frac{\Delta C}{\Delta AVAC}$$

La $RCEI_1$ se contrasta con el umbral de disposición a pagar (WTP) implícito por exacerbación evitada, derivado del umbral oficial de la siguiente manera:

$$(8) \text{ umbral}_e = UCE_{AVAC} \times AVAC \text{ por exacerbación evitada}$$

$$(9) \text{ umbral}_e = S/25007 \times 0.10 = S/2,501$$

Cabe destacar que la literatura muestra que las evaluaciones económicas pueden utilizar diferentes medidas para expresar sus resultados de costo-efectividad, entre ellas los AVAC y medidas clínicas específicas como las exacerbaciones evitadas. En esta línea, diversos estudios (Triguero, et al., 2022, Rutten Van, et al., 2007 y Driessen et al., 2019) reportan de manera complementaria tanto el costo por AVAC ganado como el costo por exacerbación evitada, o bien evalúan la probabilidad de costo-efectividad considerando ambas medidas.

Por este motivo, el presente análisis no propone un nuevo umbral de costo-efectividad específico para las exacerbaciones, sino que deriva un umbral equivalente por exacerbación evitada a partir del umbral de costo-efectividad expresado en AVAC.

En cambio, la $RCEI_2$ se contrasta directamente con el umbral oficial de costo-efectividad de $S/25,007/AVAC$. Se considera que la intervención es costo-efectiva si la $RCEI_1 \leq UCE$.

1.5. Análisis de incertidumbre

1.5.1. Análisis de sensibilidad univariado

El análisis de sensibilidad univariado (ASU) y determinista evalúa el impacto de la variación de cada parámetro del modelo, uno a la vez, manteniendo los demás en sus valores centrales, sobre el resultado de la RCEI. Este procedimiento permite identificar los parámetros con mayor influencia sobre el resultado e ilustrar la dirección e intensidad de dicha influencia mediante un diagrama de tornado (Plans, 2014; Briggs et al., 2006).

Los rangos de variación de cada parámetro se definieron a partir de los intervalos de confianza del 95 % del estudio fuente (para los parámetros clínicos) o mediante variación de ± 20 % (para los costos, dado que se trata de precios referenciales). El diagrama de tornado ordena los parámetros de mayor a menor impacto sobre la RCEI, facilitando la identificación de las fuentes de incertidumbre más relevantes para la decisión.

1.5.2. Análisis de sensibilidad probabilístico (simulación de Monte Carlo)

El análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) evalúa la incertidumbre conjunta de todos los parámetros del modelo mediante 10,000 simulaciones de Monte Carlo. En cada simulación, los valores de los parámetros se muestrean simultáneamente de sus distribuciones de probabilidad asignadas, generando una distribución de resultados posibles para la RCEI (Briggs et al., 2006). Este enfoque permite estimar la probabilidad de que benralizumab sea costo-efectivo para distintos valores del umbral de disposición a pagar, visualizada mediante la curva de aceptabilidad de costo-efectividad, y representa la incertidumbre alrededor del estimador puntual de la RCEI en el plano de costo-efectividad.

La selección de distribuciones de probabilidad para cada parámetro siguió criterios metodológicos estándar (Briggs et al., 2006; Barber & Thompson, 2000): distribución gamma para tasas de eventos (conjugada para tasas Poisson) y para costos (distribución asimétrica

positiva apropiada para datos de costos); y distribución normal truncada para el peso de utilidad, acotada al rango clínicamente plausible.

I.6. Estimación del precio máximo costos-efectivo

Este análisis representa una estimación complementaria, en donde se estima el precio máximo unitario de benralizumab bajo el cual la intervención sería costo-efectiva al umbral oficial disponible. Este precio máximo se expresa también como porcentaje de descuento requerido respecto al precio de referencia actual, con el fin de orientar potenciales negociaciones de precio entre EsSalud y el laboratorio fabricante.

Para determinar el precio máximo de la tecnología sanitaria (TS) de interés se parte definiendo un conjunto de variables necesarias: λ_t es el UCE, ΔC es el costo incremental y ΔR es la eficacia / efectividad incremental. A partir de estas definiciones y considerando que la TS de interés será costo-efectiva siempre que: $\lambda_t \geq \frac{\Delta C}{\Delta R}$ y $\Delta R > 0$. Entonces, el precio máximo (P_t^{max}) se derivará de la siguiente manera:

$$(10) \lambda_t = \frac{\Delta C}{\Delta R}$$

$$(11) \Delta C = \lambda_t \Delta R$$

$$(12) C^I - C^C = \lambda_t \Delta R$$

Donde: C^I y C^C son el costo de la intervención y el comparador, respectivamente. Luego:

$$(13) C^I = \lambda_t \Delta R + C^C$$

Ahora, podría asumirse que C^I esta determinado exclusivamente por el costo de adquisición de la TS; sin embargo, como ello depende de la perspectiva adoptada y el tipo de costeo, se propone una expresión más general y para ello se considerará que: $C^I = C_{Medicamentos}^I + C_{Otros}^I$, donde: C_{Otros}^I puede agrupar costos vinculados a la atención de eventos adversos, procedimientos para el diagnóstico y/o tratamiento y medicamentos que complementan el esquema de tratamiento. Además, tener en cuenta que $C_{Medicamentos}^I = P^I \times Q_{Medicamento}^I$. A partir de estas consideraciones se obtiene la expresión final para el precio máximo:

$$(14) C_{Medicamentos}^I + C_{Otros}^I = \lambda_t \Delta R + C^C$$

$$(15) C_{Medicamentos}^I + C_{Otros}^I = \lambda_t \Delta R + C^C$$

$$(16) C_{Medicamentos}^I = \lambda_t \Delta R + C^C - C_{Otros}^I$$

$$(17) P^I \times Q_{Medicamento}^I = \lambda_t \Delta R + C^C - C_{Otros}^I$$

Finalmente, la expresión para el precio máximo con el cuál se alcance la costo-efectividad para un umbral determinado, será la siguiente:

$$(19) P_{max}^I = \left(\frac{1}{Q_{Medicamento}^I} \right) (\lambda_t \Delta R + C^C - C_{Otros}^I)$$

Con esta metodología clara, podemos avanzar hacia la sección de resultados.

II. RESULTADOS

II.1. Resultados del árbol de decisión

A partir de los parámetros de efectividad y costos definidos en la sección de metodológica, se estimaron los valores esperados de costo y efectividad para cada alternativa evaluada. Los resultados del modelo costo-efectividad se resumen a continuación (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados del árbol de decisión: costos esperados y efectividad incremental

Parámetro	Intervención (benralizumab+ CI/LABA + OCS)	Comparador (CI/LABA + OCS)	Incremental
Tasa de exacerbaciones severas/año	0.54	1.83	
Costo del tratamiento farmacológico anual (S/)	39,901	330	
Costo por exacerbaciones (S/)	6,968	23,614	
Costo total esperado por paciente/año (S/)	46,869	23,944	22,925
Exacerbaciones severas evitadas/año (Δe)	-	-	1.29
AVAC ganados/año ($\Delta AVAC$)	-	-	0.129

Elaboración propia.

Como se observa en la tabla, el esquema con benralizumab eleva el costo a S/ 39,901 frente al comparador S/ 330, y se muestra que el costo por exacerbaciones pasa de S/ 23,614 a S/ 6,968. Asimismo, el costo total esperado por paciente al año pasa de S/ 23,944 con el comparador a S/ 46,869 con la intervención, lo que genera un costo incremental de S/ 22,925.

II.2. La Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI)

Los resultados del cálculo de la RCEI bajo ambas medidas de efectividad (Δe y $\Delta AVAC$) se presentan en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados del cálculo de las razones de costo efectividad incremental

Indicador	Valor
Δ Costo incremental (S/)	S/ 22,925
Δe	1.29
$\Delta AVAC$	0.129
$RCEI_1$ por exacerbación severa evitada (S/)	S/ 17,771
WTP o umbral por exacerbación evitada (S/)	S/ 2,501
$RCEI_2$ por AVAC ganado (S/)	S/ 177,714
UCE (RM N° 267-2025/MINSA) (S/AVAC)	S/ 25,007

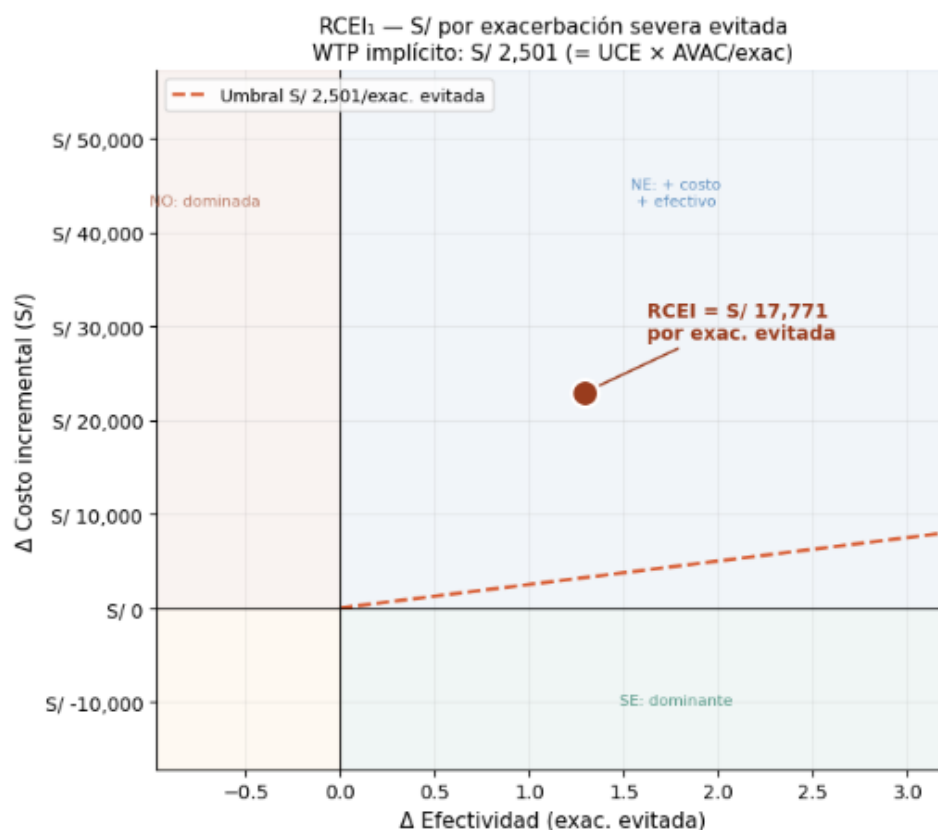
Elaboración propia.

En la Tabla 8 se observa que la RCEI por exacerbación severa evitada ($RCEI_1 = S/ 17,771/\text{exacerbación evitada}$) supera en más de 7 veces el umbral implícito de disposición a pagar por exacerbación evitada ($S/ 2,501$). La RCEI por AVAC ($RCEI_2 = S/ 177,714/\text{AVAC}$) supera en 7 veces el umbral de referencia utilizado ($S/ 25,007/\text{AVAC}$). En consecuencia, benralizumab no es costo-efectivo bajo los parámetros y el umbral actuales.

II.3. El plano de costo-efectividad

Este plano permite visualizar la costo-efectividad entre diferentes alternativas sanitarias bajo comparación (Black, 1990). Para el presente caso se observa que la posición de benralizumab respecto al comparador en las dos dimensiones de la RCEI: diferencia de costos (eje Y) y diferencia de efectividad (eje X). Dado que benralizumab es más efectivo y caro que el comparador, ambas RCEIs se sitúan en el cuadrante I (mayor efectividad, mayor costo). La diagonal que representa el umbral de costo-efectividad (UCE) delimita la zona de eficiencia: los puntos por debajo de dicha diagonal son costo-efectivos; los que se ubican por encima, no lo son.

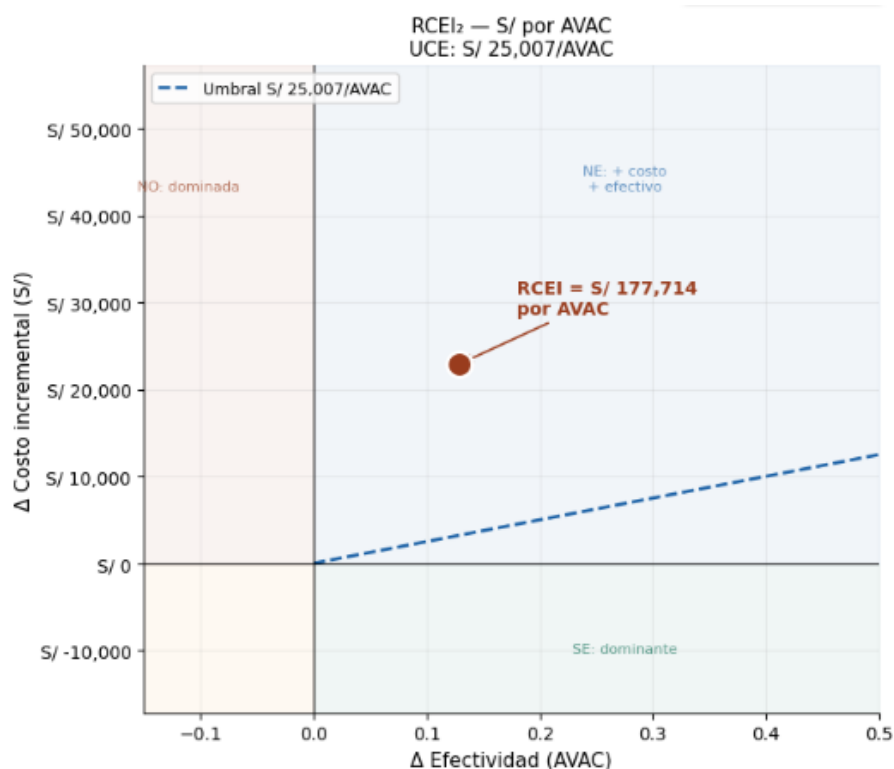
Figura 2. El plano de costo efectividad para la $RCEI_1$ por exacerbación severa evitada



Elaboración propia.

Nota: el punto de estimación central se ubica en el cuadrante I, por encima de la línea de umbral (WTP = S/ 2,501 por exacerbación evitada), confirmando que $RCEI_1 > WTP$.

Figura 3. El plano de costo-efectividad para la $RCEI_2$ por exacerbación severa evitada



Elaboración propia.

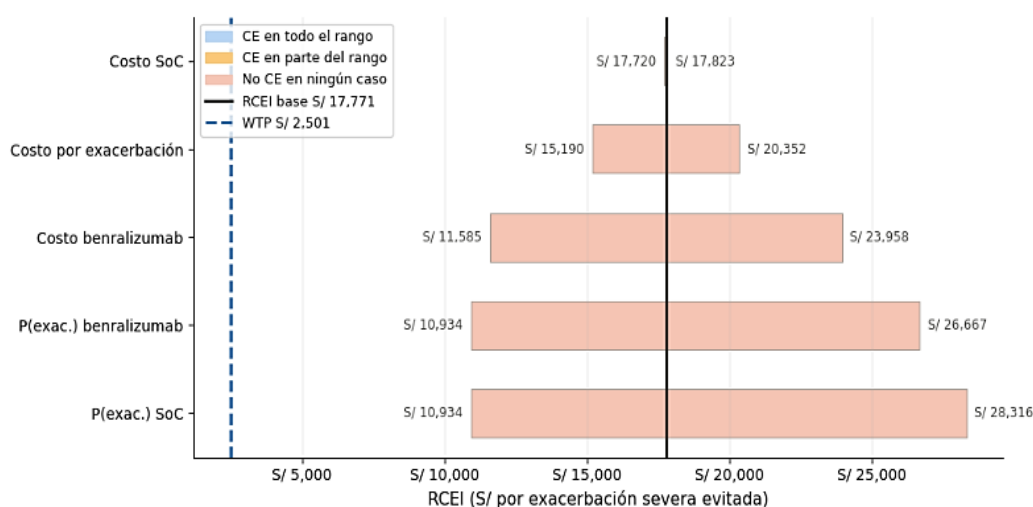
Nota: El punto de estimación central se ubica muy por encima de la línea de umbral ($UCE = S/ 25,007/AVAC$), confirmando que $RCEI_2 > UCE$.

Los gráficos muestran que tanto el $RCEI_1$ como el 2 se sitúan en el cuadrante I, lo cual indica una mayor eficacia, pero también mayores costos. No obstante, al contrastarlos con los umbrales de costo efectividad (UCE) que delimitan la zona de eficiencia en el plano, se observa que ambos resultados superan dicho límite ($RCEI > UCE$). Por lo tanto, la tecnología sanitaria de interés no alcanzaría el criterio de ser costo efectivo.

II.4. Análisis de sensibilidad determinista y univariado

El análisis de sensibilidad univariado evaluó el impacto de la variación de cada parámetro sobre la $RCEI_2$, empleando los rangos de variación especificados en la metodología. El diagrama de tornado (Figura 4) ordena los parámetros según su influencia sobre el resultado.

Figura 4. Diagrama de tornado para la $RCEI_1$



Elaboración propia.

Los resultados del análisis de sensibilidad univariado revelan que ante un cambio de $\pm 20\%$ en el precio de benralizumab y las tasas de exacerbación anuales (r_1 y r_2) que son los parámetros con mayor influencia sobre la $RCEI_1$. Resulta que en ningún escenario explorado la $RCEI_1$ desciende por debajo de la disposición a pagar de S/ 2,501 por exacerbaciones, lo que confirma que la conclusión de no costo-efectividad es robusta ante la incertidumbre paramétrica individual. El costo del comparador muestra el menor impacto, dado que representa una fracción marginal del costo total del esquema.

II.5. Análisis de sensibilidad probabilístico

Se realizaron 10,000 simulaciones del tipo Monte Carlo que generaron una distribución de pares incrementales como $\Delta AVAC$ y $\Delta Costo$ que permite estimar la probabilidad de costo efectividad de benralizumab para distintos valores del umbral. La Tabla 9 presenta las distribuciones paramétricas utilizadas en el análisis probabilístico.

Tabla 9. Distribuciones paramétricas utilizadas en el análisis de sensibilidad probabilístico

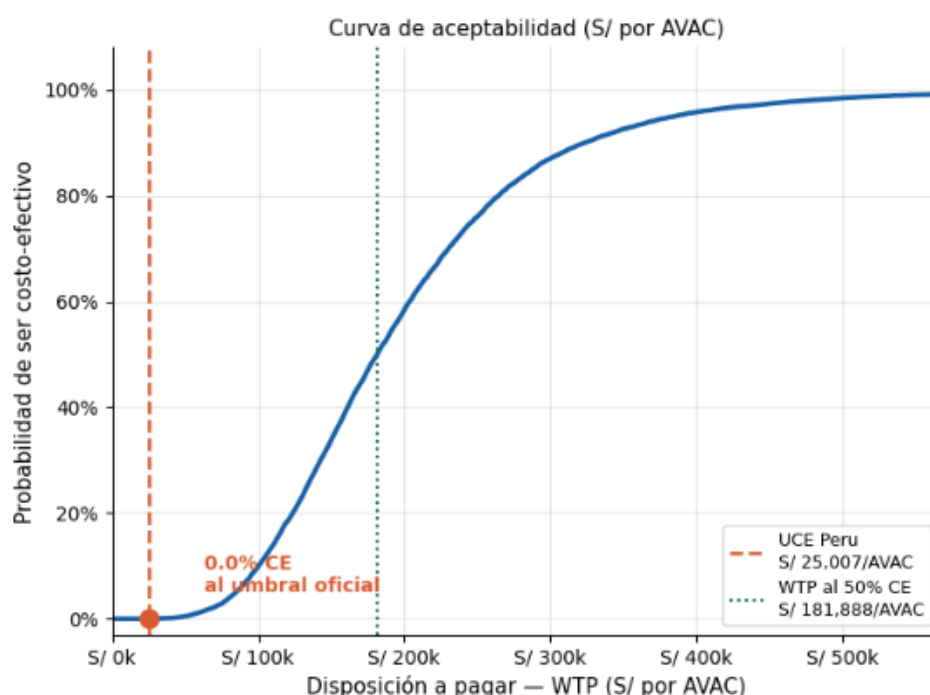
Parámetro	Distribución	Justificación	Simulaciones (n)
Tasas de exacerbación (r_1 , r_2)	Gamma	Distribución conjugada para tasas Poisson; restringida a valores positivos (Briggs et al., 2006)	10,000
Costos (fármaco, CI/LABA, exacerbación)	Gamma	Distribución asimétrica positiva adecuada para datos de costos con sesgo a la derecha (Briggs et al., 2006; Barber y Thompson, 2000)	10,000
Peso de utilidad (AVAC/exacerbación)	Normal truncada	Acotada en rango [0.06 – 0.15] para preservar coherencia clínica (Lloyd et al., 2007)	10,000

Elaboración propia.

Fuentes: Briggs et al. (2006); Barber & Thompson (2000); Lloyd et al. (2007).

En las siguientes figuras se presentan los resultados del análisis probabilístico. En la Figura 5 se presenta la curva de aceptabilidad de la costo-efectividad, que muestra la probabilidad de que benralizumab sea costo efectivo para cada nivel de UCE expresado en S/ por AVAC. Asimismo, en la Figura 6 se presenta la nube de puntos en el plano de costo efectividad, que representa visualmente la distribución de incertidumbre en torno al punto central de la $RCEI_2$.

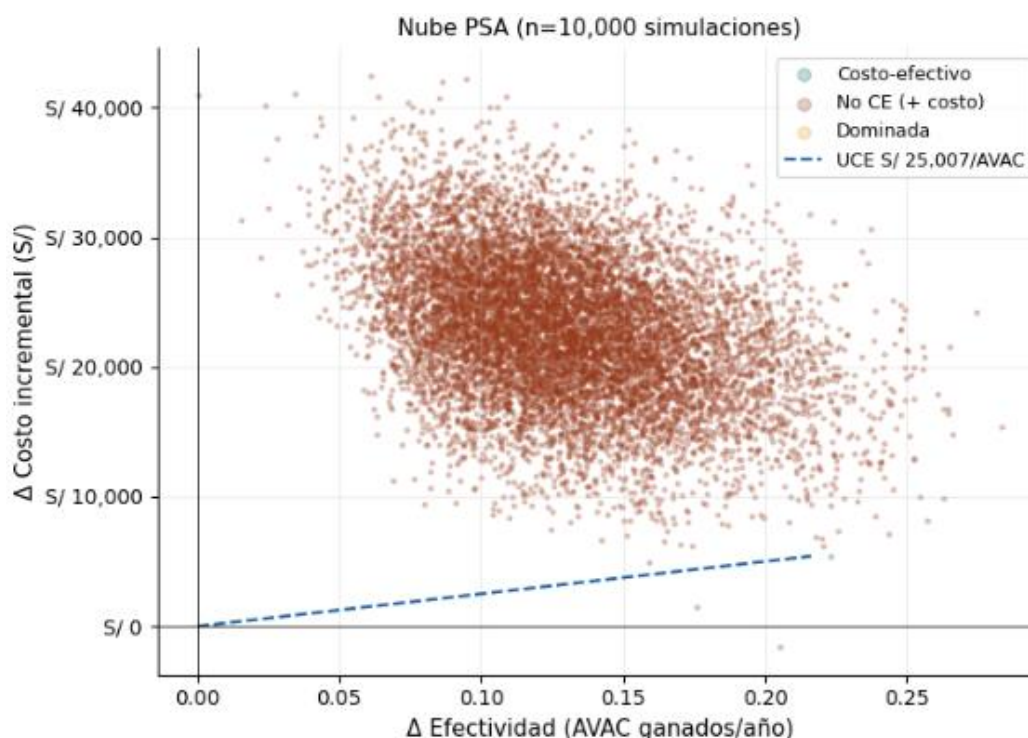
Figura 5. Curva de aceptabilidad de costo efectividad



Elaboración propia.

El gráfico muestra la Curva de Aceptabilidad de Costo-Efectividad en función de la disposición a pagar (WTP) por cada Año de Vida Ajustado por Calidad (AVAC) en el contexto peruano. Se observa que bajo el umbral oficial de la UCE Perú (S/ 25,007 por AVAC), representado por la línea discontinua roja, la probabilidad de que la intervención sea costo-efectiva es del 0.0 %. A medida que aumenta la disposición a pagar, la probabilidad de éxito de la tecnología sanitaria de interés se eleva de manera gradual, alcanzando un 50 % de probabilidad de ser costo-efectiva cuando el umbral llegase a los S/ 181,888 por AVAC (línea punteada verde), y requiriendo montos superiores a los S/ 400 mil por AVAC para aproximarse a una certeza cercana al 100 %.

Figura 6. El plano de costo-efectividad



Elaboración propia.

La Figura 6 muestra que la gran mayoría de las simulaciones se concentran en el cuadrante superior derecho, dado que el tratamiento genera un beneficio clínico adicional, es decir el incremental por AVAC es positivo, pero a cambio de un mayor costo económico, situándose en la gran mancha roja de puntos entre los S/ 10,000 y S/ 35,000 de costos incrementales. Entonces, dado que prácticamente la totalidad de la nube de puntos se ubica por encima de la línea diagonal del UCE S/ 25,007 por AVAC, es notable visualmente que la probabilidad de que la intervención resulte costo-efectiva con los precios actuales es nula, clasificando a la tecnología sanitaria de interés en la totalidad de escenarios como no costo-efectiva.

II.6. Precio máximo costo-efectivo

Empleando la ecuación derivada en la sección 2.6, se estimó el precio máximo de benralizumab que permitiría alcanzar el umbral de costo-efectividad de referencia. Los resultados de este análisis se resumen a continuación (Tabla 10 y Figura 7).

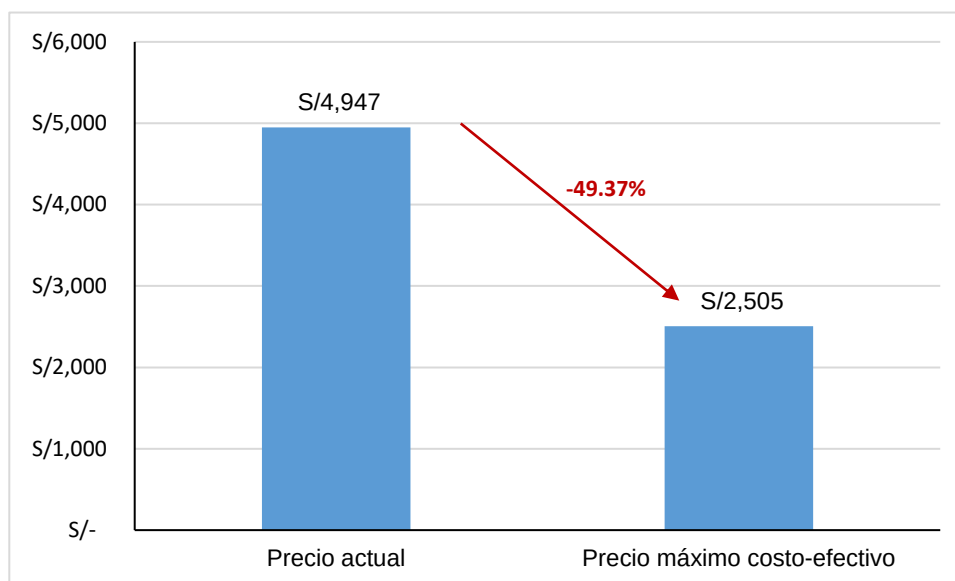
Tabla 10. Precio máximo de benralizumab para alcanzar el umbral de costo-efectividad

Escenario	Precio máximo/ dosis (S/)	Costo anual máximo (S/)	Descuento requerido (%)
UCE = S/ 25,007/AVAC	S/ 2,505	S/ 20,040	49.37 %

Elaboración propia.

Como se observa en la Tabla 10 y Figura 7, benralizumab resultaría costo-efectivo bajo el umbral de referencia considerado (S/ 25,007/AVAC) siempre que el precio por dosis se reduzca de S/ 4,947 a S/ 2,505 (una reducción del 49.37 %), lo que equivaldría a un costo anual de tratamiento de S/ 20,040 por paciente.

Figura 7. Precio máximo por dosis de benralizumab para alcanzar la costo efectividad



Elaboración propia.

III. DISCUSIÓN

Los resultados del presente análisis de costo-efectividad, basado en un modelo de árbol de decisión determinístico con un horizonte temporal de un año, demuestran que benralizumab no resulta costo-efectivo bajo el umbral oficial vigente en el Perú (S/ 25,007/AVAC), al registrar una $RCEI_2$ de S/ 177,714/AVAC. Este resultado, aunque desfavorable en términos de eficiencia económica, debe interpretarse en el marco de sus supuestos metodológicos y limitaciones.

El beneficio incremental de 0.129 AVAC por año resulta modesto en relación con el costo incremental estimado (S/ 22,925), lo que explica la elevada $RCEI_2$ obtenida. Este hallazgo es consistente con la evidencia compilada en la revisión sistemática, donde los estudios desarrollados en contextos económicos comparables al peruano (como Colombia y Brasil) concluyen que benralizumab no es costo-efectivo bajo sus respectivos umbrales nacionales, identificando al precio del medicamento como el principal determinante de dicho resultado. En contraste, las evaluaciones europeas reportan resultados favorables únicamente bajo umbrales de disposición a pagar sustancialmente más elevados.

Asimismo, los análisis de sensibilidad determinista y probabilístico confirman la robustez del resultado, dado que en ningún escenario explorado la $RCEI_1$ desciende por debajo del umbral considerado, siendo la probabilidad de costo-efectividad al UCE vigente cercana al 0 %. Esto implica que la conclusión de no costo-efectividad no cambia ante variaciones razonables en los parámetros del modelo.

Entre las principales limitaciones del análisis destacan: (i) el uso de un precio referencial del MINSA, el cual podría diferir del precio final de adquisición al que accedería EsSalud; (ii) el horizonte temporal fue de un año, acorde con la evidencia clínica disponible, no obstante, los análisis de sensibilidad y la evidencia económica disponible respaldan la estabilidad de la costo-efectividad.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andersson, M., Janson, C., Kristensen, T., Szende, A., & Golam, S. (2020). Cost effectiveness of benralizumab for severe, uncontrolled oral corticosteroid-dependent asthma in Sweden. *Journal of Medical Economics*, 23(8), 877–884. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1760285>
- Barber, J. A., & Thompson, S. G. (2000). Analysis of cost data in randomized trials: an application of the non-parametric bootstrap. *Statistics in Medicine*, 19(23), 3219–3236. [https://doi.org/10.1002/1097-0258\(20001215\)19:23<3219::AID-SIM623>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0258(20001215)19:23<3219::AID-SIM623>3.0.CO;2-P)
- Black, W. C. (1990). The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Medical Decision Making*, 10(3), 212–214. <https://doi.org/10.1177/0272989X9001000308>
- Briggs, A. H., Claxton, K., & Sculpher, M. J. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press.
- Buendía, J. A., Patiño, D. G., & Lopez Moreno, M. (2022). Cost-utility analysis and budget impact of benralizumab as add-on therapy to standard care for severe eosinophilic asthma in Colombia. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 22(2), 299–305. <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1945445>
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [CONITEC], Ministério da Saúde, Brasil. (2021). Benralizumabe e mepolizumabe no tratamento da asma eosinofílica grave refratária. Disponible en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_613_benralizumabe_mepolizumabe_asma_grave_p_22.pdf
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas [DIGEMID]. (2023). Ficha técnica: benralizumab. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01_203_V01.pdf
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes* (4.^a ed.). Oxford University Press.
- Garrison, L. P., Towse, A., Briggs, A., de Pouvourville, G., Grueger, J., Mohr, P. E., ... Weinstein, M. C. (2013). Performance-based risk-sharing arrangements — good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value in Health*, 16(5), 703–719. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.04.011>
- Global Initiative for Asthma [GINA]. (2025). *Global strategy for asthma management and prevention*. Disponible en: <https://ginasthma.org>

- Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., ... Loder, E. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*, 346, f1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1049>
- Lloyd, A., Price, D., & Brown, R. (2007). The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal*, 16(1), 22–27. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2007.00002>
- Ministerio de Salud del Perú [MINSA]. (2025). Resolución Ministerial N° 267-2025/MINSA: umbral de costo-efectividad para evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/6670436-267-2025-minsa>
- Ministerio de Salud del Perú [MINSA]. (2023). Resolución Ministerial N° 1004-2023/MINSA: criterios para medicamentos y productos biológicos de alto costo. Lima: MINSA.
- Nair, P., Wenzel, S., Rabe, K. F., Bourdin, A., Lugogo, N. L., Kuna, P., ... Bleecker, E. R. (2017). Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma (ZONDA trial). *New England Journal of Medicine*, 376(25), 2448–2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
- Petrou, S., & Gray, A. (2011). Economic evaluation alongside randomised controlled trials: design, conduct, analysis, and reporting. *BMJ*, 342, d1548. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1548>
- Plans, P. (2014). Aplicación del análisis coste-efectividad de los medicamentos y los programas de salud en la planificación sanitaria. Elsevier-Masson. ISBN: 978-84-9022-593-6
- Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L.-P., Boushey, H. A., Busse, W. W., ... Wenzel, S. E. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(1), 59–99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
- Tejwani, V., Goktas, S., Zhao, S., & Wechsler, M. E. (2021). Defining severe asthma: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(4), 1474–1483. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.049>
- Catálogo Electrónico de Acuerdos Marco [CATPREC]. (2025). Base de datos de precios. Disponible en: <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>
- Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado [CONOSCE]. (2025). Portal de datos abiertos. Disponible en: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/:public:portal:datosabiertos.html/content>
- Rutten-van Mölken, M. P. M. H., et al. (2007). Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *European Journal of Health Economics*.

Driessen, M. T., et al. (2019). Doxycycline added to prednisolone in outpatient-treated acute exacerbations of COPD: A cost-effectiveness analysis alongside a randomised controlled trial. *Pharmacoeconomics*, 37, 511–521.

Trigueros JA, Garin N, Balóira A, Aceituno S, Calvo A, Prades M, Touron C, Martínez A, Torres C. Cost-Effectiveness Analysis of Triple Therapy with Budesonide/ Glycopyrronium/ Formoterol Fumarate versus Dual Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Nov 15;17:2905-2917. doi: 10.2147/COPD.S384591. PMID: 36411773; PMCID: PMC9675425.

V. ANEXOS

Anexo 2.1. Supuestos del modelo de árbol de decisión

El modelo de árbol de decisión se desarrolló bajo los siguientes supuestos:

- La tasa de exacerbaciones sigue una distribución de Poisson, siendo la tasa anual el parámetro de entrada para cada rama (Briggs et al., 2006).
- Los costos se asumen constantes durante el horizonte temporal de un año; no se aplica tasa de descuento (Drummond et al., 2015).
- Los desenlaces son mutuamente excluyentes en el modelo simplificado: exacerbación severa frente a no exacerbación. No se modela la ocurrencia de múltiples exacerbaciones dentro del año como eventos separados, sino como la tasa esperada.
- El peso de utilidad por exacerbación severa (0.10 AVAC/exacerbación) se aplica de manera uniforme a todos los pacientes, independientemente de la gravedad del episodio.
- El modelo no incorpora utilidades de estado de salud basal (calidad de vida en ausencia de exacerbaciones), ya que se asume equivalente en ambas ramas para el cálculo del diferencial de AVAC.

Anexo 2.2. Costeo de recursos utilizados por episodio de exacerbación en pacientes con asma eosinofílica

Escenario 1 (Emergencia -> alta)

En este escenario un paciente ingresa 6 veces en un año a emergencias, con dos días de internamiento para la atención de un episodio de exacerbación, según información del especialista.

Tabla A1. Estimación de los costos de procedimientos para un paciente en el escenario de emergencias

Código tarifario	Procedimientos	Frecuencia	Costo unitario	Costo por episodio
Manejo de crisis				
0201007	Sala de observación emergencias (día estancia)	2	S/ 200.00	S/ 400.00
0301022	Nebulización	3	S/ 14.00	S/ 42.00
1107008	Gasometría arterial	1	S/ 37.00	S/ 37.00
Verificación del paciente				
292203 ^a	Radiografía de tórax	1	S/ 34.00	S/ 34.00
0401054	Hemograma completo	1	S/ 21.00	S/ 21.00
0403074	Proteína C reactiva	1	S/ 30.00	S/ 30.00
Costos totales de procedimientos del escenario 1				S/ 564.00

^a El costo unitario fue tomado del tarifario institucional del INEN, el cual tiene una sección llamada IAFAS: *EsSalud y sanidades*.
Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/tarifario-institucional-2/>

Tabla A2. Estimación de los costos de medicamentos usados para el manejo de un episodio de exacerbación de un paciente en el escenario de emergencias

Código SAP	Medicamentos	Dosificación	Unidades por dosis	Costo unitario	Porcentaje %	Costo del tratamiento
Manejo de crisis						
10500046	Salbutamol (como sulfato) 5 mg/ mL x 10 mL solución para nebulización	(1 mL tiene 20 gotas) 20 gtt. c/15 min, 3 v.	6	S/ 14.14	100 %	S/ 84.84
11050017	Cloruro de sodio 0.9% x 250 mL	5 mL c/15 min, 3 v.	1	S/ 3.00	100 %	S/ 3.00
10150006	Hidrocortisona succinato 250 mg/2 mL	única	1	S/ 4.62	100 %	S/ 4.62
710500017	Ipratropio bromuro 20 µg	3 puffs c/6 h	1	S/ 13.18	100 %	S/ 13.18
Tratamiento casa						
10500020	Salbutamol 100 mcg	4 puffs c/6 h, 5-7 días	1	S/ 3.39	100 %	S/ 3.39
10050041	Prednisona 50 mg	1 tab. c/24 h, 5 días	5	S/ 0.22	100 %	S/ 1.10
Corticoides inhalados de mantenimientos						
10500042	Salmeterol / fluticasona 25/250 mcg	2 puffs c/12 h, continuo	1	S/ 25.07	100 %	S/ 25.07
710500017	Ipratropio bromuro 20 µg	2 puffs c/8 h, continuo	1	S/ 13.18	100 %	S/ 13.18
Mantenimiento controlador						
10500031	Montelukast 10 mg	1 tab. c/24 h, continuo	7	S/ 0.89	100 %	S/ 6.23
Según hallazgo viral:						
10050035	Paracetamol 500 mg	1 tab. c/8 h, 3 días	9	S/ 0.05	50 %	S/ 0.20
10050082	Naproxeno 550 mg	1 tab. c/12 h, 3 días	6	S/ 1.00	50 %	S/ 3.00
10500011	Dextrometorfano 15 mg/5 mL	10 mL c/8 h, 3 días	1	S/ 1.54	50 %	S/ 0.77
10150019	Cetirizina 10 mg	1 tab. c/12 h, 3 días	6	S/ 0.04	50 %	S/ 0.12
10150020	Loratadina 10 mg	1 tab. c/24 h o 12 h, 3 días	6	S/ 0.050	50 %	S/ 0.15
Según hallazgo bacteriana:						
10250013	Amoxicilina 500 mg	1 tab. c/8 h, 5 días	15	S/ 0.14	50 %	S/ 1.04
10250022	Azitromicina 500 mg	1 tab. c/12 h, 5 días	10	S/ 0.46	50 %	S/ 2.32
10500011	Dextrometorfano 15 mg/5 mL	10 mL c/8 h, 3 días	1	S/ 1.54	50 %	S/ 0.77
10150019	Cetirizina 10 mg	1 tab. c/12 h, 3 días	6	S/ 0.04	50 %	S/ 0.12
10150020	Loratadina 10 mg	1 tab c/24 h o 12 h, 3 días	6	S/ 0.05	50 %	S/ 0.15

Código SAP	Medicamentos	Dosificación	Unidades por dosis	Costo unitario	Porcentaje %	Costo del tratamiento
10050035	Paracetamol 500 mg	1 tab. c/8 h, 3 días	9	S/ 0.05	50 %	S/ 0.20
10050082	Naproxeno 550 mg	1 tab. c/12 h, 3 días	6	S/ 0.13	50 %	S/ 0.40
Costos totales de medicamentos usados para el manejo del episodio de exacerbación						S/ 163.84

Escenario 2 (Emergencia -> hospitalización -> alta)

En este escenario un paciente ingresa 2 veces en un año a hospitalización, con cinco días de internamiento para la atención de un episodio de exacerbación, según información del especialista.

Tabla A3. Estimación de los costos de procedimientos para un paciente en el escenario de hospitalización

Código tarifario ^a	Procedimientos	Frecuencia	Costo unitario	Costo por episodio
Manejo de crisis				
0301022	Nebulización	6	S/ 14.00	S/ 84.00
1107008	Gasometría arterial	1	S/ 37.00	S/ 37.00
Verificación del paciente				
292203 ^b	Radiografía de tórax	1	S/ 34.00	S/ 34.00
0401054	Hemograma completo	1	S/ 21.00	S/ 21.00
0403074	Proteína C reactiva	1	S/ 30.00	S/ 30.00
Hospitalización				
0201003	Hospitalización día	5	S/ 167.00	S/ 835.00
1107008	Gasometría arterial	1	S/ 37.00	S/ 37.00
0402164	Urea	1	S/ 12.00	S/ 12.00
0402054	Depuración de creatinina	1	S/ 32.00	S/ 32.00
0402159	Transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	1	S/ 14.00	S/ 14.00
0402158	Transaminasa glutámica oxalecética (TGO)	1	S/ 14.00	S/ 14.00
0402081	Fosfatasa alcalina	1	S/ 23.00	S/ 23.00
0402086	Gamma glutamil transpeptidasa (G-GT)	1	S/ 49.00	S/ 49.00

Código tarifario ^a	Procedimientos	Frecuencia	Costo unitario	Costo por episodio
0402024	Bilirrubina total	1	S/ 10.00	S/ 10.00
0402025	Bilirrubina fraccionada	1	S/ 10.00	S/ 10.00
0402010	Albumina de 24 horas	1	S/ 8.00	S/ 8.00
0402139	Proteínas totales	1	S/ 10.00	S/ 10.00
0401093	Tiempo de concentración de protombina	1	S/ 16.00	S/ 16.00
20100017	Adaptador plástico para manómetro de oxígeno (niple)	1	S/ 2.30	S/ 2.30
20100242	Cánula binasal para oxígeno para adulto	1	S/ 1.07	S/ 1.07
Costos totales de procedimientos del escenario 2				S/ 1,276.00

a Códigos extraídos del tarifario institucional de terceros no asegurados de EsSalud. Disponible en:

https://www.essalud.gob.pe/downloads/estadistica/CATALOG_TARIFAS_PRESTAC_DE_SALUD_TERCEROS_NO_ASEGURADOS.pdf

b El costo unitario fue tomado del tarifario institucional del INEN, el cual tiene una sección llamada IAFAS: Essalud y sanidades. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/tarifario-institucional-2/>

Tabla A4. Estimación de los costos de medicamentos usados para el manejo de un episodio de exacerbación de un paciente en el escenario de hospitalización

Código SAP	Medicamentos	Dosificación	Unidades por dosis	Costo unitario	Costo del tratamiento
Manejo de crisis					
10500046	Salbutamol (como sulfato) 5 mg/ ml x 10 mL solución para nebulización	(1 mL tiene 20 gotas) 20 gtt. c/15 min, 3 v.	6	S/ 14.14	S/ 84.84
11050017	Cloruro de sodio 0.9 % x 250 mL	5 mL c/15 min, 3 v.	1	S/ 3.00	S/ 3.00
10150006	Hidrocortisona succinato 250 mg/2 mL	única	1	S/ 4.62	S/ 4.62
710500017	Ipratropio bromuro 20 µg	3 puffs c/6 h	1	S/ 13.18	S/ 13.18
Hospitalización					
10100025	Oxígeno para saturación 92 a 95 %		1	S/ 11.51	S/ 11.51
10050087	Hidrocortisona (como succinato sód.)100 mg	80 mg EV c/8 h, 5 días	15	S/ 2.52	S/ 37.80
10150008	Metilprednisolona succinato 500 mg	40-90 mg/día según ft, 5 días	5	11.4	S/ 57.00
10150023	Dexametasona 4mg	6 mg EV c/24 h, 5 días	10	S/ 0.06	S/ 0.59
10500046	Salbutamol (como sulfato) 5 mg/ mL x 10 ML solución para nebulización	(1 mL tiene 20 gotas) 20 gtt. c/15 min 3 v., 3 días	6	S/ 14.14	S/ 84.84
11050017	Cloruro de sodio 0.9 % x 250 mL	5 ml c/15 min 3 v., 3 días	1	S/ 3.00	S/ 3.00

Código SAP	Medicamentos	Dosificación	Unidades por dosis	Costo unitario	Costo del tratamiento
10500042	Salmeterol / fluticasona 25/250 mcg	2 puffs c/12 h, continuo	1	S/ 25.07	S/ 25.07
710500017	Ipratropio bromuro 20 µg	3 puffs c/6 h, continuo	1	S/ 13.18	S/ 13.18
10850067	Sulfato de magnesio 500 mg/mL x 10 mL	2 g EV en 20 minutos dosis única	1		
10150001	Clorfenamina 10 mg	1 amp. EV c/12 h, 5-7 días	10	S/ 0.15	S/ 1.50
10050023	Metamizol sódico 1 g	1 amp. EV c/24 h, según necesidad	5	S/ 0.30	S/ 1.49
Corticoides inhalados mantenimiento					
10500042	Salmeterol / fluticasona 25/250 mcg	2 puffs c/12 h, continuo	1	S/ 25.07	S/ 25.07
710500017	Ipratropio bromuro 20 µg	2 puffs c/8 h, continuo	1	S/ 13.18	S/ 13.18
Mantenimiento controlador					
10500031	Montelukast 10 mg	1 tab. c/24 h, continuo	7	S/ 0.89	S/ 6.23
Costos totales de medicamentos usados para el manejo del episodio de exacerbación					S/ 386.10

Escenario 3 (Emergencia -> hospitalización -> UCI)

Tabla A5. Estimación de los costos de medicamentos usados para el manejo de un episodio de exacerbación de un paciente en el escenario en UCI

	Costos estimados
Estancia en UCI por 5 días estimados	S/ 11,375.00
Costos totales de procedimientos del escenario hospitalización por episodio	S/ 1,276.00
Costos totales de medicamentos usados para el manejo del episodio de exacerbación	S/ 386.10
Costos totales de procedimientos del escenario UCI por episodio	S/ 13,032