

# Terapias biológicas en asma

<sup>1,4</sup>Inés Roger, <sup>1,2,3</sup>Javier Milara, <sup>1,4,5</sup>Julio Cortijo<sup>¶</sup>.

<sup>1</sup>CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Valencia, España. <sup>2</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Jaime I, Castellón de la Plana, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España. <sup>4</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universitat de Valencia, España. <sup>5</sup>Unidad de docencia e investigación, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, España.

## Resumen

El asma es una enfermedad de obstrucción del flujo reversible caracterizada clínicamente por sibilancias, dificultad respiratoria y tos. En un porcentaje elevado de pacientes el asma no está controlado, incluso a pesar de seguir el tratamiento que recomiendan las guías clínicas. A raíz de la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas a los pacientes que no responden al tratamiento, han surgido nuevas líneas de investigación cuyo objetivo es realizar una terapia dirigida según el fenotipo de cada paciente. Anticuerpos monoclonales contra IL-5, IL-5RA, IgE y IL-4RA han mostrado resultados favorables en ensayos clínicos, disminuyendo las exacerbaciones y mejorando la sintomatología. El objetivo de este artículo es recapitular los avances en las terapias biológicas y la eficacia clínica de esta nueva estrategia terapéutica.

## Palabras clave

Asma, terapia biológica, anticuerpo.

## Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

## Summary

Asthma is a disease of reversible flow obstruction characterized clinically by wheezing, respiratory distress and cough. In a high percentage of patients asthma it is not controlled, even in spite of following the treatment recommended by the clinical guidelines. Following the need to provide therapeutic alternatives to patients who do not respond to treatment, new lines of research have emerged whose objective is to conduct a targeted therapy according to the phenotype of each patient. Monoclonal antibodies against IL-5, IL-5RA, IgE and IL-4RA have shown favorable results in clinical trials, reducing exacerbations and improving symptomatology. The objective of this article is to recapitulate the advances in biological therapies and the clinical efficacy of this new therapeutic strategy.

## Key words

Asthma, biological therapy, antibody.

## Conflict of interests

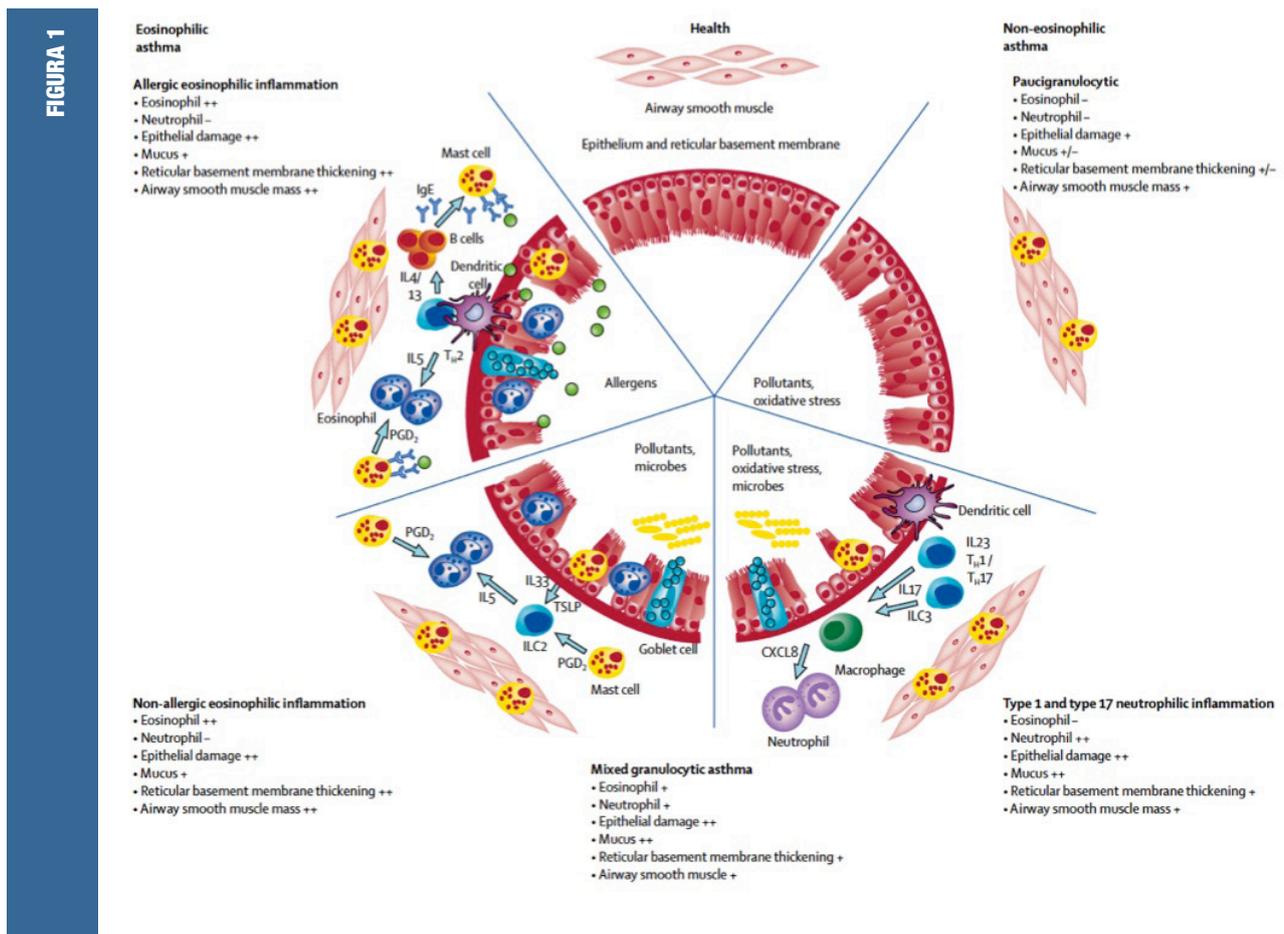
This article does not present a conflict of interest.

## Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la cual células del sistema inmunitario innato y adaptativo actúan junto con células epiteliales causando hiperreactividad bronquial, sobreproducción de moco, remodelado y estrechamiento de las vías respiratorias. En pacientes susceptibles esto conduce a dificultad respiratoria, sibilancias y opresión en el pecho (Lambrecht et al., 2015). La enfermedad es muy común en países desarrollados, en los cuales del 5 al 10% de la población se ve afectada, lo que resulta en una morbilidad sustancial y un gasto anual considerable en atención médica (Diver et al., 2018). El asma afecta tanto a niños como a adultos. La etiología de esta enfermedad reside en la interacción entre factores genéticos del individuo y diversos componentes ambientales como alérgenos, patógenos (virus, bacterias y hongos) o contaminantes como el tabaquismo.

## Fenotipos del asma

El campo del diagnóstico y tratamiento clínico del asma ha experimentado grandes cambios conceptuales, es por ello que, a pesar de que el asma se ha considerado como una enfermedad única durante años, los estudios recientes se han centrado en su heterogeneidad (Wu et al., 2014). La caracterización de esta heterogeneidad ha promovido el concepto de que el asma consiste en múltiples fenotipos o agrupaciones consistentes de características (Wenzel., 2012). El fenotipo del asma empezó décadas atrás con el concepto de extrínseca (alérgica) o intrínseca (no alérgica) (Rackemann, 1947). La población con asma extrínseca desarrollaron la enfermedad en etapas tempranas de la vida, tenían desencadenantes alérgicos identificables y otras enfermedades alérgicas como rinitis o eccema o antecedentes familiares de enfermedad alérgica. El asma intrínseco se desarrolla en etapas más tardías (después de los 40 años) y no está asociada a sensibilización alérgica.

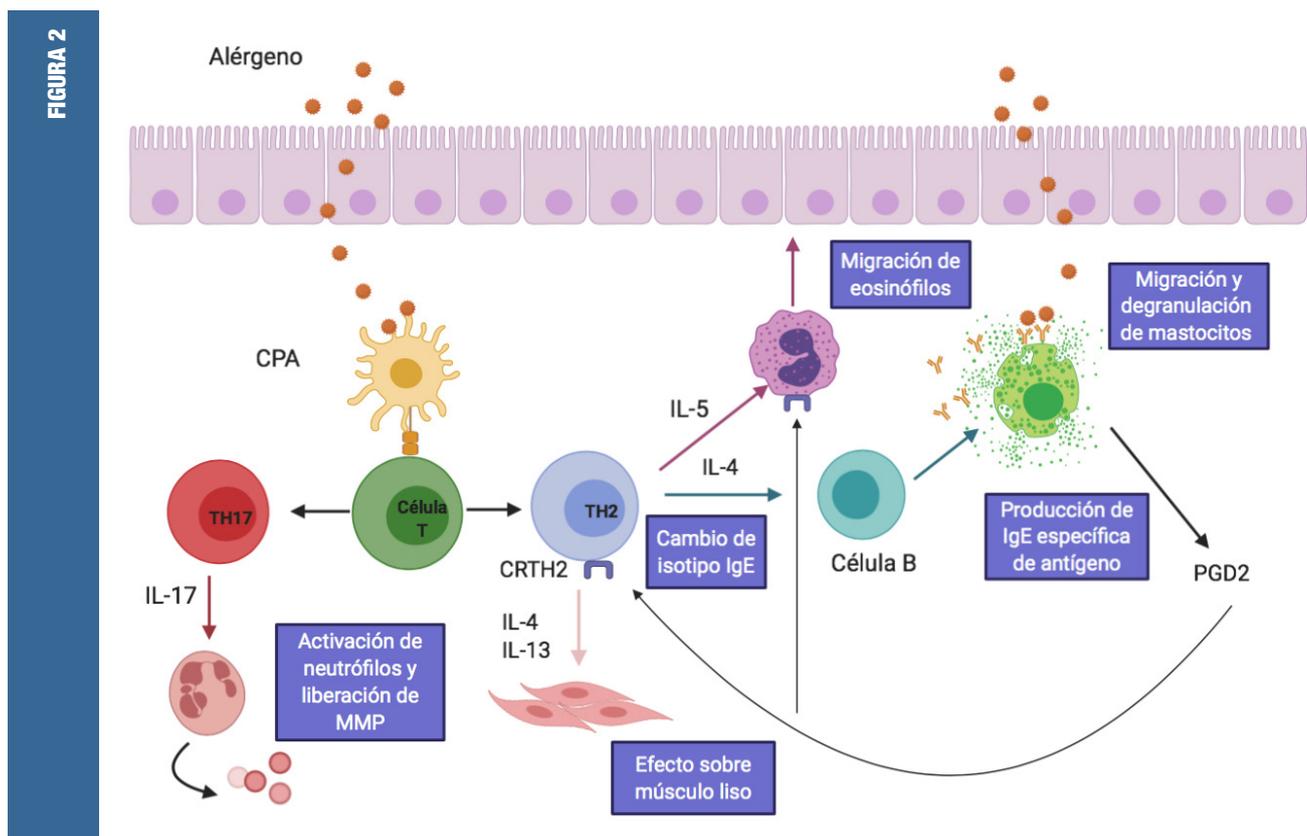


**Figura 1.** Mecanismos y características patológicas de la inmunopatología de asma. Las características se dividen en eosinofílicas (alérgica y no alérgica), no eosinofílica (neutrófila tipo 1 y tipo 17 y paucigranulocítica) e inflamación granulocítica mixta. Adaptada de Papi et al., 2018.

Se han realizado progresos en nuestra comprensión de la heterogeneidad de la inmunología en el asma (Fig. 1). Por un lado, la citología del esputo proporciona evidencia de eosinófilos, neutrófilos así como células inflamatorias (Simpson et al., 2006). Por otro lado, perfiles transcriptómicos de muestras de broncoscopia han llevado a identificar fenotipos moleculares consistentes en una inmunidad Th2 alta y inmunidad Th2 baja (Woodruff., 2009)(Kuo et al., 2017). Recientemente, se ha propuesto el término T2 en lugar de Th2. El motivo de este cambio en la nomenclatura se debe a que las IL-5 e IL-13 no son producidas únicamente por los linfocitos Th2, sino también por los mastocitos, eosinófilos, basófilos y los linfocitos innatos tipo 2 (ILC2) (McKenzie, 2014) (Parulekar et al., 2016). De todas formas, la inflamación eosinófila del tipo 2 es la más frecuente, estando presente en alrededor del 50% de los adultos con asma (Kulkarni et al., 2010).

Para catalogar a los pacientes en un grupo u otro se utilizan dos variables: los niveles de IgE total y de eosinófilos. Si el paciente presenta una  $IgE \geq 100$  UI/L y

$\geq 140$  eosinófilos/mm<sup>3</sup> se le clasificará como T2 alto; si, por el contrario, no cumple alguno de estos criterios se clasificará como T2 bajo. Dentro del endotipo T2 alto se pueden distinguir dos grupos: de aparición temprana y de aparición tardía. El primero se asocia con mayor frecuencia a rinitis alérgica, atopia y dermatitis atópica; mientras que el segundo se relaciona más con sinusitis, pólipos nasales e intolerancia al AAS u otros AINE. El endotipo T2 alto de aparición temprana presenta mayores niveles de IgE, mientras que el de aparición tardía se caracteriza por una mayor persistencia de eosinófilos en el esputo ( $\geq 2\%$  del recuento celular total). Finalmente, otra diferencia entre ambos grupos es que la respuesta a corticoides suele ser inferior en el grupo de aparición temprana (Woodruff et al., 2009). Respecto al endotipo T2 bajo, aunque se ha estudiado menos, se ha comprobado su relación con la enfermedad no atópica de aparición tardía así como con una peor respuesta al tratamiento con corticoides en relación al endotipo T2 alto. Además, este subgrupo se asocia con una enfermedad más benigna y con menor tasa de exacerbaciones (Moore et al., 2014).



**Figura 2.** Procesos inmunes en las vías respiratorias de personas con asma. La vía comienza con el desarrollo de las células TH2 y su producción de las citocinas IL-4, IL-5 y IL-13. Estas citocinas estimulan la alergia e inflamación eosinófila, así como cambios epiteliales y de músculo liso que contribuyen a la patobiología del asma. CPA, célula presentadora de antígeno; CRTH2, molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2; PGD2, prostaglandina D2; MMP, metaloproteinasas de matriz.

TABLA 1. Terapias biológicas para el asma severo.

Terapias actuales	Mecanismo de acción	Grupos de tratamiento primario	Dosis	Principales beneficios	Estadío de desarrollo
Omalizumab	Bloquea la IgE con su receptor	Niveles elevados de IgE. Pacientes con elevado feNO y niveles de eosinófilos en sangre >300 células por $\mu\text{L}$	Subcutáneo 150-375mg cada Q2-4	Disminuye las exacerbaciones de asma	La FDA aprobó la indicación para asma severo en 2003
Mepolizumab	Antagonista IL-5	Asma eosinofílico severo $\geq 300$ células por $\mu\text{L}$	Subcutáneo, 100 mg, Q4 semanas	Considerable mejora en las exacerbaciones de asma y sus síntomas; leve mejora en $\text{VEF}_1$ , y reducción de esteroides	La FDA aprobó la indicación para asma severo eosinofílico en 2015
Reslizumab	Antagonista IL-5	Desde asma eosinofílico moderado a severo ( $\geq 400$ células por $\mu\text{L}$ )	Intravenoso, 3,0 mg/kg, Q4 semanas	Considerable mejora en exacerbaciones del asma; leve mejora en $\text{VEF}_1$ , y síntomas	La FDA aprobó la indicación para asma severo eosinofílico en 2016
Benralizumab	Antagonista IL-5RA	Asma eosinofílico severo ( $\geq 300$ células por $\mu\text{L}$ )	Subcutáneo, 30 mg, Q8 semanas	Considerable mejora en las exacerbaciones de asma y sus síntomas; leve mejora en $\text{VEF}_1$ , y reducción de esteroides	La FDA aprobó la indicación para asma severo eosinofílico en 2017
Lebrikizumab	Antagonista IL-13	Asma severo con concentraciones de periostina (POSTN) $\geq 50$ ng/mL o eosinófilos en sangre $\geq 300$ células por mL	Subcutáneo, 38-125 mg, Q4 semanas	Leve mejora en exacerbaciones del asma	No se desarrolla actualmente para asma
Pitrakinra	Antagonista IL-4RA	Asma atópico	Subcutáneo, 25 mg al día, o 60 mg nebulizados dos veces al día	Notable eficacia en el modelo en asma alérgico	No se desarrolla actualmente para asma
Dupilumab	Antagonista IL-4RA (Inhibe IL-13 y IL-4)	Desde asma eosinofílico moderado a severo ( $\geq 300$ células por $\mu\text{L}$ )	Subcutáneo, 200 o 300 mg, Q4 semanas	Considerable mejora en exacerbaciones del asma, $\text{VEF}$ y síntomas; leve mejora en reducción de esteroides	La FDA aprobó la indicación para asma eosinofílico moderado a severo, o asma dependiente de corticosteroides orales en 2019
Tezepelumab	TSLP	Desde asma moderado a severo	Subcutáneo, 70 mg Q4 semanas; 210 mg Q4 semanas; o 280 mg Q2 semanas)	Considerable mejora en exacerbaciones del asma; leve mejora en $\text{VEF}_1$ , y síntomas	Actualmente en ensayos de Fase III
REGN3500	Antagonista IL-33	Desde asma eosinofílico moderado a severo ( $\geq 300$ células por $\mu\text{L}$ )	Subcutáneo, dosis por determinar	Leve mejora en pérdida de control asmático y $\text{VEF}_1$	Recientemente completados ensayos de Fase IIB

$\text{VEF}_1$  = Volumen de espiración forzada en 1 segundo. FDA = US Food and Drug Administration. Q2 = cada dos semanas. Q4 = cada 4 semanas. Q8 = cada 8 semanas.

El estado actual del conocimiento de la inmunología en el asma permite indicar que tras la presentación del antígeno por parte de las células presentadoras de antígeno (CPA) los linfocitos T innatos inducen su diferenciación a linfocitos Th2 y Th1.

Los linfocitos Th2 producen IL-4, IL-5 y IL-13 entre otras. La IL-5 participa en la maduración y migración de los eosinófilos. La activación de los eosinófilos provoca daños directos sobre el epitelio bronquial, además de broncoconstricción a través de la liberación de cisteinil leucotrienos. La IL-4 impulsa el cambio de isotipo de células B y la síntesis de IgE, que se une a los receptores de IgE de alta afinidad de mastocitos y basófilos, lo que promueve su activación. Los mastocitos liberan productos granulados, eicosanoides y citoquinas, generando así una reacción inflamatoria además de una activación de células estructurales del epitelio bronquial, glándulas mucosas, células caliciformes y músculo liso de las vías respiratorias. La IL-13 también aumenta la respuesta del músculo liso de las vías respiratorias y participa en la hipersecreción de moco. En cuanto a los linfocitos Th1 y Th2 secretan IL-17, corroborando así la idea que han demostrado diversos estudios de que sus niveles se encuentran elevados en pacientes asmáticos. Esta interleucina promueve la activación de macrófagos y neutrófilos y la liberación de citoquinas (Fig. 2). No obstante otras funciones que ejerce esta interleucina en la enfermedad alérgica está en investigación (Del Giacco et al., 2017) (Green et al., 2002).

Por otro lado, los mecanismos alérgicos dependientes y alérgicos independientes que impulsan la inflamación eosinófila y no eosinófila pueden ocurrir paralelamente lo que lleva a inflamación granulocítica mixta o cambios en el perfil inflamatorio con el tiempo (Fig. 1).

El remodelado de las vías respiratorias puede aparecer en edades tempranas sugiriendo que no es una simple consecuencia de la inflamación (O'Reilly et al., 2013). El remodelado está caracterizado por un daño epitelial, disfunción cilial, aumento de la vascularidad y incremento subepitelial de miofibroblastos, fibrocitos y células del músculo liso (Brightling et al., 2002). Estas características de remodelado conducen al engrosamiento de la pared de la vía aérea, estrechamiento luminal y taponamiento con moco (Brightling et al., 2012) (Hartley et al., 2016).

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento del asma en niños y adultos trata de minimizar la sintomatología diaria (sueño perturbado, limitación de la actividad...) así como de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción cró-

nica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad. Los corticoides inhalados (CSI) constituyen el tratamiento de elección para el control a largo plazo del asma. En los casos más graves, se emplean dosis elevadas de CSI junto con agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de corta o larga duración (LABA). Sin embargo en el 5 al 10% de los pacientes la enfermedad es refractaria al tratamiento con corticoesteroides y a menudo conduce a ingresos hospitalarios (Diver et al., 2018).

A estos casos se le denomina asma grave no controlada debido a que la enfermedad asmática persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de CSI junto con LABA. A raíz de la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas a los pacientes que no responden al tratamiento surgieron nuevas líneas de investigación cuyo objetivo era realizar una terapia dirigida según el fenotipo de cada paciente (Tabla 1).

Alrededor de un 10% de los pacientes asmáticos no logran controlar la enfermedad con los tratamientos habituales. A raíz de la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas a estos enfermos nacen los tratamientos biológicos, que son fármacos dirigidos contra mecanismos fisiopatológicos específicos. Es en este punto donde cobra importancia el concepto de medicina de precisión, que consiste en el tratamiento y prevención de enfermedades teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente (genes, entorno, estilo de vida...) (Chung, 2018). En el caso del asma, la medicina de precisión es importante puesto que evitaría el uso de tratamientos modificadores de la respuesta inmune, que son mucho más costosos y presentan mayor número de efectos adversos. Con ello se favorecerán unas mejores respuestas terapéuticas así como un incremento de la adhesión terapéutica (Stokes et al., 2016).

Inspirados por observaciones de que la inflamación alérgica en los ratones fue impulsada por la actividad de citoquinas liberadas por Th2 (Grünig et al., 1998) (Brusselle et al., 1995) y que los niveles de estas citoquinas se encontraban sobreexpresados en ciertos pacientes asmáticos (Kotsimbos et al., 1996) (Woodruff et al., 2007), se decidió desarrollar múltiples anticuerpos monoclonales que inhibieran citoquinas liberadas por Th2.

Al reconocer que no todos los pacientes presentan el mismo fenotipo asmático, los estudios de la inhibición de citoquinas tipo 2 comenzó a dirigirse a pacientes que tenían sobreexpresados biomarcadores de tipo 2. Por ejemplo un medicamento anti-eosinófilo (anti IL-5) no era eficaz en todos los pacientes sino únicamente en aquellos que tenían elevado recuento de eosinófilos en el esputo (Halder et al., 2009) (Nair et al., 2009). Este éxito fue seguido de estudios con el

anticuerpo IL-13 en los que las respuestas a la terapia fueron más marcadas en aquellos pacientes con los niveles de periostina elevados en suero y FeNO exhalado (Corren et al., 2011). Hasta el momento, hay cuatro fármacos aprobados que inhiben específicamente citoquinas de tipo 2. Tres de estos agentes, mepolizumab, benralizumab y reslizumab inhiben la citoquina IL-5 o su receptor (IL-5RA), mientras que el cuarto fármaco, dupilumab, tiene como diana a IL-4RA, receptor de IL-4 y IL-13 (Peters et al., 2020).

A pesar de que los avances más marcados están orientados sobre terapias biológicas de tipo 2, el primer fármaco biológico aprobado para el asma fue omalizumab, dirigido a la inmunoglobulina E (IgE). La IgE libre se une con una elevada afinidad a los receptores de IgE (FcεRI) expresados en la superficie de basófilos y mastocitos, lo que promueve su activación. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a la IgE circulante e inhibe la unión de la IgE a FcεRI. El beneficio clínico más consistente de este tratamiento es la reducción de las exacerbaciones.

### Marcadores de respuesta al tratamiento

La American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) recomiendan que los ensayos clínicos que estudian la repercusión de los fármacos biológicos sobre el control del asma deben evaluar sus resultados a través de unas medidas determinadas, como, por ejemplo, el control de los síntomas, el número de exacerbaciones, la función pulmonar o los efectos secundarios (Farne et al., 2017). Las tres primeras, que se explican a continuación, son las que utilizaremos en esta revisión para comparar la efectividad de los anticuerpos monoclonales.

Las exacerbaciones son episodios de agravamiento de la situación basal del paciente que precisan de modificaciones en el tratamiento. Los pacientes presentan un empeoramiento tanto a nivel clínico como funcional, lo que en ocasiones podría provocar la necesidad de aumentar el tratamiento de mantenimiento durante al menos 3 días (Plaza et al., 2008). Son responsables de la mayor parte de la morbilidad, la mortalidad y los costes de atención médica relacionados con el asma (Juniper et al., 2005).

Podemos hablar de dos tipos de exacerbaciones: de instauración lenta (ocurren a lo largo de días o semanas) y de instauración rápida (ocurren en menos de 3 horas). Las primeras son las más frecuentes (>80%), generalmente están desencadenadas por infecciones o incumplimiento terapéutico, además, al igual que su instauración, presentan una respuesta lenta al tratamiento. Las exacerbaciones de instauración

rápida se relacionan con alérgenos inhalados, fármacos o alimentos, y, generalmente, su respuesta al tratamiento es más rápida y efectiva.

La prueba de elección para la evaluación de la función pulmonar es la espirometría. Los parámetros más importantes que se determinan con ella son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Estos valores dependen de factores externos como la edad o la etnia del paciente. Se considera que hay una obstrucción del flujo respiratorio cuando el cociente VEF1/FVC es menor de 0,726.

El VEF1 mide el volumen de aire exhalado por el paciente en un segundo tras una inspiración máxima. Se considera normal si el resultado es mayor del 80% del valor teórico; si es menor es indicativo de obstrucción. Es la medida de función pulmonar que se utiliza con mayor frecuencia por varias razones: es objetiva, reproducible y se asocia con el número de exacerbaciones (Plaza et al., 2008).

En los pacientes con sospecha de asma y con un VEF1 < 80% del valor teórico se les realiza una prueba de broncodilatación. Consiste en administrar al paciente inhalaciones de salbutamol, o de su equivalente la terbutalina, y repetir la espirometría a los 15 minutos. Si el VEF1 que se obtiene es  $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  ml se dice que la prueba ha sido positiva. Esto es bastante característico del asma; no obstante, un valor de VEF1 normal, así como una falta de respuesta al tratamiento broncodilatador, no excluye el diagnóstico de asma (Farne et al., 2017).

Respecto al control de los síntomas, se utilizan diferentes cuestionarios con el fin de estandarizar y clasificar de la manera más objetiva posible el manejo de la enfermedad. Entre estos cuestionarios podemos encontrar: Cuestionario de control del asma (ACQ), o el Cuestionario sobre la calidad de vida del asma (AQLQ).

El ACQ es un cuestionario de 7 preguntas sobre cinco tipos de síntomas (despertar nocturno, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancias), el uso de broncodilatador de rescate y el VEF1. Existen versiones abreviadas de este cuestionario, una de ellas evalúa únicamente los síntomas (5 preguntas), mientras que la otra evalúa los síntomas y el VEF1 (6 preguntas). Pese a estas pequeñas variaciones de un cuestionario a otro, se comprobó que los resultados de las mediciones con las distintas versiones son muy similares, y que, por lo tanto, se podían usar indistintamente en grandes ensayos clínicos sin que éste perdiese validez o requiriese de cambios en su interpretación (Juniper et al., 2005). Se puntúa de 0 a 6 cada pregunta, de manera que las puntuaciones más altas representan un

peor control del asma. La puntuación final se calcula como la media de los 7 ítems. Hablamos de asma bien controlada cuando  $ACQ \leq 0.75$ ; asma parcialmente controlada si el resultado está entre 0.75 y 1.5 y, finalmente, consideraremos asma no controlada si  $ACQ \geq 1.526$ .

En cuanto al AQLQ es un inventario diseñado originalmente en Australia por Marks et al. (Marks et al., 1992) y adaptado al español por Perpiñá et al. En 1995. Esta compuesto por 20 ítems, que el sujeto califica, según su grado de acuerdo. Las preguntas hacen referencia a las últimas 4 semanas y se agrupan en cuatro dimensiones que recogen sendos aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud: sensación de ahogo (5 cuestiones relacionadas con situaciones ligadas a dificultad de respiración, disnea y limitación física), estado de ánimo (5 ítems), restricción social (7 ítems que registran comportamientos restrictivos de tipo social debidos al asma) y preocupación (7 ítems relacionados con ideas negativas respecto a la propia salud). La puntuación de cada dimensión se obtiene sumando la calificación de cada ítem, dividiendo por el número de ítems y multiplicando por 2,5. El mismo procedimiento se sigue para obtener la puntuación total de la escala. De este modo, el rango posible de puntuaciones oscila entre 0 y 10, siendo las puntuaciones más bajas las que indican una buena calidad de vida relacionada con la salud (Marks et al., 1992).

## Terapia anti IgE

La sensibilización alérgica está presente en la mayoría de pacientes con asma con una prevalencia que oscila entre el 80 y el 95% (Pelaia et al., 2018) (Humbert et al., 2018) los cuales presentan niveles elevados de IgE. Dado su asociación íntima con la patogénesis y progresión del asma, la molécula de IgE es un objetivo natural para la terapia biológica. Omalizumab, fue la primera terapia biológica aprobada para el asma alérgico. Es un anticuerpo monoclonal inyectable (de forma subcutánea) dirigido contra el dominio epsilon C3 de IgE evitando así la interacción con el receptor de IgE de alta afinidad (FcεRI) en mastocitos, basófilos, eosinófilos, células de Langerhans, y células dendríticas. De esta forma se inhibe la desgranulación de mastocitos, disminuye la presentación del antígeno a las células T, se inhibe la supervivencia de los eosinófilos y la síntesis de IgE, así como la liberación de factores de crecimiento por parte de las células epiteliales y la producción de proteínas de la matriz extracelular por las células del músculo liso. Tomados en conjunto, estos efectos dan como resultado una inhibición clínicamente significativa de la inflamación alérgica y la remodelación de las vías respiratorias (Pelaia et al., 2018).

Actualmente, está aprobado para su uso en pacientes pediátricos (edades 6-12 años con un rango de IgE de 30– 1.300 UI / ml) y pacientes adultos (edad > 12 años con una IgE rango de 30 a 700 UI / ml) con asma alérgica.

El beneficio clínico más consistente de este tratamiento es la reducción de exacerbaciones. Es importante destacar que no se ha demostrado que los biomarcadores empleados inicialmente en los ensayos clínicos (presencia de IgE total y específica) sean efectivos para predecir la respuesta clínica. Análisis retrospectivos sugieren que biomarcadores de tipo 2, incluidos los niveles de eosinófilos sanguíneos y la cantidad de FeNO exhalado son más efectivos (Normansell et al., 2014). Por lo tanto, aunque inicialmente no se pensó como una terapia dirigida al fenotipo tipo 2, hay una fuerte superposición, aún así todavía no se ha realizado un estudio en dicha población. El estudio STELLAIR tuvo como objetivo determinar la importancia del recuento de eosinófilos en sangre como medida predictiva para la respuesta al omalizumab. Este estudio retrospectivo se realizó empleando registros médicos de pacientes tratados con omalizumab. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante tres criterios: evaluación médica, reducción del  $\geq 40\%$  en la tasa de exacerbación anual y una combinación de ambos. La tasa de respuesta se calculó de acuerdo con el recuento sanguíneo de eosinófilos medido en el año anterior al inicio del omalizumab. Se incluyeron 872 pacientes que habían sido tratados con omalizumab (723 adultos (edad  $\geq 18$  años) y 149 menores (edad 6-17 años)). Entre los 723 adultos, 377 tenían un recuento eosinofílico  $\geq 300$  células/ $\mu$ L mientras que 346 tenían un recuento eosinofílico  $< 300$  células/ $\mu$ L. La reducción de las exacerbaciones y las tasas de respuesta combinadas al tratamiento con omalizumab fueron similares independientemente del recuento de eosinófilos en sangre en adultos. Este estudio, por tanto, muestra que una gran proporción de pacientes con asma severo no controlado tienen un recuento de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  células/ $\mu$ L, y sugiere que la efectividad del omalizumab es similar independientemente del recuento de eosinófilos (Humbert et al., 2018).

En un análisis agrupado de 25 ensayos controlados aleatorios (en pacientes que solo cumplieron con los criterios de IgE total y específica), el omalizumab redujo el número de pacientes con exacerbaciones del 26% en el grupo placebo al 16% en el grupo de tratamiento con omalizumab durante 48 semanas (Normansell et al., 2014). Aunque el efecto es menor que el producido con terapias anti-IL-5 o anti-IL-4RA, cabe destacar algunas diferencias clave en los diseños de los (Hanania et al., 2011) (Busse et al., 2019). Principalmente, en los ensayos con omalizumab no se restringió la participación exclusivamente a pacientes con asma eosinofílica y

los criterios de inclusión para estos ensayos no incluyó el requisito de haber tenido una exacerbación en el año anterior (Chung et al., 2014). Por lo tanto, actualmente se precisarían de nuevos ensayos clínicos para poder comparar los efectos entre omalizumab versus los nuevos agentes biológicos tipo 2 (Casale et al., 2018).

### **Efectos adversos de la inhibición de IgE**

Omalizumab se caracteriza por tener muy buen perfil de seguridad y tolerabilidad. De hecho, los eventos adversos más frecuentes incluyen reacciones locales confinado a los sitios de inyección de la terapia. Dolor de cabeza, náuseas o fatiga también han sido ocasionalmente reportados (Pelaia et al., 2018). De todos modos, a modo general el patrón observado en cuanto a efectos adversos relacionados con omalizumab es bastante similar al que ocurre en pacientes tratados con placebo (Holag et al., 2005). Sin embargo, eventos anafilácticos han sido observados de forma esporádica, en menos del 0,1% de los pacientes. La anafilaxia relacionada con omalizumab se ha descrito como una combinación de cualquiera de las siguientes sintomatologías: angiodema de garganta o lengua, broncoespasmo, hipotensión, síncope y/o urticaria. En la actualidad, no existe consenso sobre los mecanismos subyacentes a la anafilaxia asociada a omalizumab. Sin embargo, se han propuesto varias hipótesis entre las que se incluye un posible anticuerpo anti-idiotípico preexistente (IgE o IgG) contra el omalizumab. Alternativamente, también se piensa que dicho anticuerpo puede desarrollarse después de la exposición inicial o como respuesta a la exposición acumulativa al fármaco.

### **Terapia anti IL-5**

Los eosinófilos son granulocitos que liberan una gran variedad de mediadores proinflamatorios (Hogan et al., 1997). Como hemos mencionado, algunos pacientes con asma muestran altos niveles de eosinófilos en las vías respiratorias (Brown et al., 1958) (McFadden et al., 2004), los cuales instigan la disfunción en las vías respiratorias a través de la degranulación y liberación de especies reactivas del oxígeno que promueve daño en la barrera epitelial (Frigas et al., 1991). La IL-5 es requerida para la maduración y migración de los eosinófilos a la circulación sistémica. Por lo tanto, la inhibición de la señalización de IL-5 podría ser una diana terapéutica en el asma (Martínez-Moczygemba et al., 2003). Cuando estos fármacos se emplean en pacientes con evidencia de eosinófilos, medicamentos que inhiben la unión del ligando a su receptor IL5RA reducen el recuento de eosinófilos, disminuye el engrosamiento de la membrana basal y el remodelado

de las vías respiratorias (Flood-Page et al., 2003) (Dunican et al., 2018).

Mepolizumab y reslizumab son dos anticuerpos que bloquean la unión de IL-5 a su receptor. De esta manera, impide la unión de la IL-5 a la superficie de los eosinófilos, lo que da lugar a una reducción en su producción y supervivencia.

### **MEPOLIZUMAB**

El programa de desarrollo clínico en fase III del mepolizumab incluyó tres estudios pivotaes. Dos de ellos evaluaron el efecto de mepolizumab sobre la frecuencia de las exacerbaciones DREAM (Pavord et al. 2012) y MENSA (Ortega et al., 2014)). El tercero, estudio SIRIUS, (Bel et al., 2014) analizó el efecto de mepolizumab en la reducción en el uso de corticoesteroides orales (CSO). Además se presentaron 2 extensiones de los estudios pivotaes cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad a largo plazo de mepolizumab.

- Pavord et al. 2012: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 616 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en cuatro grupos: el primer grupo, con 155 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); los otros tres grupos, con 153, 152 y 156 pacientes cada uno, recibieron dosis de 75, 250 o 750 mg de mepolizumab i.v respectivamente. Las dosis se administraban cada 4 semanas durante 1 año. El grupo que recibió la dosis de 75mg presentó una reducción de las exacerbaciones del 48%, un aumento del FEV1 de 61 ml y un descenso de 0,16 puntos en el cuestionario ACQ.
- Ortega et al., 2014: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 576 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 191 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 191 pacientes, recibió 75mg de mepolizumab i.v.; el tercer grupo, con 194 pacientes, recibió 100mg de mepolizumab s.c. Todas las dosis se administraron cada 4 semanas durante 32 semanas. El grupo que recibió la dosis de 100mg redujo las exacerbaciones en un 53% respecto a los que recibieron placebo, y aumentó el FEV1 a 98 ml y hubo un descenso de 0,44 puntos en el cuestionario ACQ. El grupo que recibió la dosis de 75mg de mepolizumab i.v. obtuvo un 47% menos de exacerbaciones, un aumento del FEV1 de 100ml y una reducción de 0,42 puntos en el cuestionario ACQ.

- Bel et al., 2014: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 135 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: en el primer grupo, con 66 pacientes, se administró placebo (100mL 0,9% NaCl); y, en el segundo grupo, con 69 pacientes, se administraron dosis 100 mg de mepolizumab s.c. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 20 semanas. El grupo que recibió mepolizumab presentó un descenso del 32% en las exacerbaciones, un aumento de 114 ml en el FEV1 y una disminución de 0,52 puntos en el cuestionario ACQ.
- Chupp et al., 2017: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 551 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: el primer grupo, con 277 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); y el segundo grupo, con 274 pacientes, recibió 100 mg de mepolizumab s.c. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 24 semanas. El grupo que recibió el mepolizumab presentó un descenso del 58% en las exacerbaciones, un aumento de 120 ml en el FEV1 y una disminución de 0,40 puntos en el ACQ.

Dichos estudios concluyeron en que mepolizumab muestra una reducción relativa del riesgo de exacerbaciones graves de aproximadamente el 50% en pacientes no adecuadamente controlados a pesar de recibir dosis elevadas de CSI y/o CSO en los estudios pivotaes DREAM y MENSA (Fig. 3 A). En términos absolutos, las diferencias en las tasas anualizadas de exacerbaciones con respecto al placebo fueron de 1,16 exacerbaciones/paciente/año en el primer estudio y de 0,91 exacerbaciones/paciente/año en el segundo. En un análisis del estudio MENSA se observó una mayor reducción (73%) en la frecuencia de exacerbaciones clínicamente relevantes en los subgrupos de pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados ( $\geq 500/\mu\text{L}$ ) con respecto a los pacientes con cifras basales de eosinófilos entre 300-500/ $\mu\text{L}$  y  $< 300/\mu\text{L}$  con reducciones del 40% y 30% respectivamente, lo cual es consistente con el mecanismo de acción de mepolizumab y la gravedad de la enfermedad. En cuanto al volumen expiratorio forzado (VEF) se observaron pequeñas mejoras respecto al placebo en el VEF de 98 ml (Fig. 3B). Estos resultados se consideran clínicamente relevantes, teniendo en consideración que en la actualidad no existe ningún tratamiento específico para pacientes con asma grave de fenotipo eosinofílico que continúan no controlados a pesar del tratamiento con dosis elevadas de CSI+LABA y/o CSO por lo que mepolizumab podría considerarse una última línea de tratamiento en es-

tos pacientes con asma grave no controlada a pesar del tratamiento recomendado por la guías actuales (GINA, 2020) (GEMA, 2020) y cuyo fenotipo eosinofílico haya sido caracterizado adecuadamente. En cuanto a la calidad de vida, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en dos (MENSA y SIRIUS) de los tres ensayos clínicos, debido a la menor dependencia de CSO, las cuales pueden considerarse clínicamente relevantes, de acuerdo a datos de la literatura ( Jones, 2004) (Juniper et al., 1999). Por tanto, se constató que mepolizumab reducía las exacerbaciones en pacientes con un recuento superior de 300 eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , lo cual apuntaba a la conveniencia de considerar el recuento de eosinófilos como un buen biomarcador para la elección del tratamiento. Además se ratificó que el mepolizumab ayudaba a mejorar el control de los síntomas. En cuanto a VEF1 se observó un incremento pero no significativo.

## RESLIZUMAB

El éxito de mepolizumab fue superior con reslizumab, un anticuerpo monoclonal anti IL-5. Los criterios de inclusión para los ensayos de reslizumab difirieron ligeramente de los estudios de mepolizumab con la inclusión de pacientes con una dosis de media a alta de CSI y niveles de eosinófilos en sangre con un umbral sutilmente más alto ( $> 400$  células/ $\mu\text{L}$ ).

- Castro et al., 2011: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 106 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos con 53 pacientes cada uno. El primer grupo recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 15 semanas. El grupo que recibió mepolizumab presentó un descenso del 42% en las exacerbaciones, un aumento de 260ml en el FEV1 y una disminución de 0,40 puntos en el ACQ.
- Castro et al., 2015: se trata de un ECC en fase 3 con dos estudios simultáneos en pacientes con asma eosinofílica grave. El primer estudio repartió a sus pacientes (n=489) de manera aleatorizada en dos grupos. El primer grupo (n=244) recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo (n=245) recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. En el segundo estudio se procedió de la misma manera, pero en esta ocasión había un total de 464 pacientes, y cada grupo (placebo y mepolizumab) recibió 232 pacientes. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 1 año. Los resultados de ambos estu-

dios se analizaron de manera conjunta. En los pacientes que recibieron reslizumab las exacerbaciones se redujeron un 54%, el FEV1 aumentó 120ml y la puntuación del ACQ se redujo en 0,23 puntos (Fig 3A, B).

- Corren et al., 2016: se trata de un ECC en fase 3 con un total de 488 pacientes con asma eosinofílica grave. Se repartió a los pacientes de manera aleatorizada en dos grupos. El primer grupo (n=95) recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo (n=393) recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. Dentro de cada grupo, se dividió a los participantes según la cifra de eosinófilos, de manera que en el grupo placebo teníamos 76 personas con  $\leq 400$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , y a 19 con  $\geq 400$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ . En el grupo que recibió reslizumab teníamos 316 personas con  $\leq 400$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , y a 77 con  $\geq 400$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ . Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 16 semanas. En pacientes con  $\geq 400$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , el FEV1 aumentó 270 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,49 puntos, ambos respecto al grupo que recibió placebo; en pacientes con  $\leq 400$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , el aumento del FEV1 fue de 33 ml y la reducción en el ACQ fue de 0,12 puntos respecto al grupo placebo. En este EC no se estudió el número de exacerbaciones.
- Bjerner et al., 2016: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 315 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 105 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 106 pacientes, recibió 3.0mg/kg de reslizumab i.v.; el tercer grupo, con 104 pacientes, recibió 0.3mg/kg de reslizumab i.v. Todas las dosis se administraron cada 4 semanas durante 16 semanas. El grupo que recibió la dosis de 3.0mg/kg de reslizumab i.v. presentó un aumento del FEV1 de 160 ml y un descenso de 0,35 puntos en el cuestionario ACQ. El grupo que recibió la dosis de 0.3mg/kg de reslizumab i.v. obtuvo un aumento del FEV1 de 115ml y una reducción de 0,22 puntos en el cuestionario ACQ. En este EC no se estudió el número de exacerbaciones.

En este caso se comprobó que el reslizumab administrado vía intravenosa reducía de manera significativa la cifra de eosinófilos en el esputo junto con una mejora del FEV1, de la tasa de exacerbaciones y de la puntuación en el ACQ, siempre que el recuento de eosinófilos fuese mayor 400 eosinófilos/ $\mu\text{L}$ .

## BENRALIZUMAB

El tercer inhibidor de la ruta de IL-5 que muestra eficacia clínica fue benralizumab. A diferencia de mepolizumab y del reslizumab, benralizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-5. Se trata de un anticuerpo monoclonal antieosinófilo humanizado y alfa-glucosilado que se une con elevada afinidad y especificidad a la subunidad  $\alpha$  de los receptores para IL-5 (IL-5RA) que se expresan específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab determina una gran afinidad por los receptores Fc $\gamma$ RIII en células efectoras inmunitarias como las células NK. Esto causa apoptosis de eosinófilos y basófilos mediante un refuerzo de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, que reduce la inflamación eosinofílica. Benralizumab ha sido autorizado como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma eosinofílica grave que no están adecuadamente controlados a pesar del tratamiento con dosis altas de CSI y agonista  $\beta 2$  de acción prolongada.

La evaluación de la eficacia de benralizumab procede de los siguientes estudios:

- Castro et al., 2014: se trata de un ECC en fase 2 con un total de 606 pacientes: 324 con asma eosinofílica y 282 con asma no eosinofílica. Con los primeros se crearon cuatro subgrupos: el primero recibió placebo (n=80); el segundo recibió 2mg de benralizumab s.c. (n=81), el tercero recibió 20mg de benralizumab s.c. (n=81), y, finalmente, el cuarto grupo recibió 100mg de benralizumab s.c. (n=82). En los pacientes con asma no eosinofílica se formaron dos grupos, uno que recibió placebo (n=142) y otro que recibió 100mg de benralizumab s.c. (n=140). Las dosis se administraron cada 4 semanas durante las primeras 12 semanas, y, posteriormente, cada 8 semanas durante un año. En los pacientes con asma eosinofílica el número de exacerbaciones se redujo un 36%, el FEV1 aumentó 150 ml y la puntuación del ACQ se redujo 0,36 puntos (siempre respecto al placebo). En los pacientes con asma no eosinofílica el número de exacerbaciones se redujo un 22%, el FEV1 aumentó 70 ml y la puntuación del ACQ se redujo 0,31 puntos (siempre respecto al placebo).
- Bleecker et al., 2016: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 1204 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 407 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 399 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 398

pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 48 semanas. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos ( $\geq 300$  y  $\leq 300$ ). En pacientes con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , el número de exacerbaciones se redujo un 51%, el FEV1 aumentó 159 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,29 puntos (respecto al grupo que recibió placebo). En pacientes con  $\leq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , el número de exacerbaciones se redujo un 17%, el FEV1 aumentó 102 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,22 puntos.

- Fitzgerald et al., 2016: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 1205 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 370 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 357 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 364 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 56 semanas. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos ( $\geq 300$  y  $\leq 300$ ). En pacientes con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , el número de exacerbaciones se redujo un 28%, el FEV1 aumentó 116 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,24 puntos (siempre respecto al grupo que recibió placebo). En pacientes con  $\leq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{L}$ , el número de exacerbaciones se redujo un 40%, el FEV1 aumentó 15 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ permaneció igual (respecto al grupo placebo).
- Nair et al., 2017: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 220 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 75 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 72 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 73 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 28 semanas. En los pacientes que recibían el tratamiento cada 8 semanas el número de exacerbaciones se redujo un 70%, el FEV1 aumentó 222ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,55 puntos (respecto al grupo que recibió placebo).
- Ferguson et al., 2017: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 211 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: el primer grupo, con 105 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el segundo grupo, con 106 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas

s.c. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. En aquellos pacientes que recibieron benralizumab el número de exacerbaciones se redujo un 50%, el FEV1 aumentó 216 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,17 puntos (respecto al grupo que recibió placebo).

Particularmente en pacientes con asma eosinofílica (definida por  $\geq 300$  células por  $\mu\text{L}$ ) y antecedentes de 3 o más exacerbaciones en el año anterior benralizumab disminuía las exacerbaciones en un 28% en uno de los ensayos y en un 51% en el otro ensayo (Fig. 3A) en comparación con el placebo (FitzGerald et al. 2016) (Bleecker et al., 2016). Por otro lado se observaron pequeñas mejoras en VEF (159ml, 116ml) (Fig. 3B) y en la sintomatología según el ACQ-6 y el AQLQ. Además en el estudio ZONDA, en el cual los pacientes tenían que tener un recuento de eosinófilos de 150 células por  $\mu\text{L}$  o más, los pacientes tratados con benralizumab fueron capaces de disminuir la dosis de prednisona oral en un 75% en comparación con el 25% del grupo placebo (Bleecker et al., 2016).

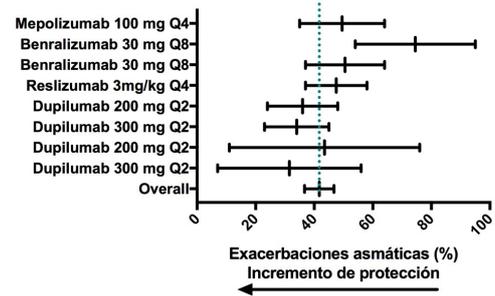
Benralizumab, a diferencia del mepolizumab y del reslizumab, es capaz de disminuir el número de eosinófilos tanto en sangre periférica como en médula ósea. Esta característica se debe a su mecanismo de acción, ya que es capaz de inducir la apoptosis de las células que expresan el receptor de IL-5 (eosinófilos, células precursoras de eosinófilos en la médula ósea y basófilos). Sin embargo, a pesar de estas supuestas ventajas, no se ha hallado una superioridad con respecto al resto de anticuerpos monoclonales anti-IL5 (Cabon et al., 2017).

No existen datos comparativos que permitan concluir que existan diferencias significativas en el perfil de eficacia y seguridad de benralizumab frente a mepolizumab y reslizumab en asma grave eosinofílica no controlada (Goldman et al., 2017) (Informe posicionamiento) ni frente a omalizumab en aquellos pacientes que cumplen a la vez con criterios de asma eosinofílica y asma alérgica persistente mediada por IgE (García, 2019).

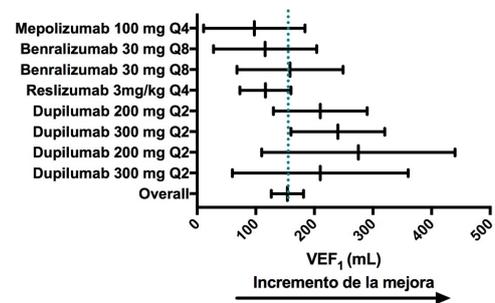
En general, estos hallazgos respaldan la eficacia clínica de los tres antagonistas de la vía IL-5, ya que mostraron similar capacidad para reducir las exacerbaciones en el asma. Por otro lado también se observaron pequeñas mejoras en VEF así como en la sintomatología y en la calidad de vida ya que se reduce la dependencia a los corticosteroides. Sin embargo reslizumab administrado de forma subcutánea no mostró una disminución en la dependencia a los corticosteroides. Es importante destacar que el efecto de anti-IL-5 la terapia para la exacerbación del asma se mantuvo incluso después de múltiples años de tratamiento (Khatri et al., 2019).

FIGURA 3

A	Tratamiento	Diferencias en relación de tasa vs placebo (95% CI)
Ortega et al (2014) (42)	Mepolizumab 100 mg Q4	47•00 (35•00-64•00)
Fitzgerald et al(2016) (49)	Benralizumab 30 mg Q8	72•00 (54•00-95•00)
Bleeker et al (2016)(50)	Benralizumab 30 mg Q8	49•00 (37•00-58•00)
Castro et al (2015) (48)	Reslizumab 3mg/kg Q4	46•00 (37•00-58•00)
Castro et al (2018) (51)	Dupilumab 200 mg Q2	34•00(24•00-48•00)
Castro et al (2018) (51)	Dupilumab 300 mg Q2	33•00 (23•00 45•00)
Wenzel et al (2016) (52)	Dupilumab 200 mg Q2	29•00 (11•00-76•00)
Wenzel et al (2016) (52)	Dupilumab 300 mg Q2	19•00 (7•00-56•00)
Overall, (I <sup>2</sup> =62.0%)		41•73 (36•70-46•76)



B	Tratamiento	Diferencias en VEF <sub>1</sub> vs placebo (95% CI)
Ortega et al (2014) (42)	Mepolizumab 100 mg Q4	98•00 (11•00-64•00)
Fitzgerald et al (2016) (49)	Benralizumab 30 mg Q8	72•00 (54•00-95•00)
Bleeker et al (2016) (50)	Benralizumab 30 mg Q8	49•00 (37•00-58•00)
Castro et al (2015) (48)	Reslizumab 3mg/kg Q4	46•00 (37•00-58•00)
Castro et al (2018) (51)	Dupilumab 200 mg Q2	34•00(24•00-48•00)
Castro et al (2018) (51)	Dupilumab 300 mg Q2	33•00 (23•00 45•00)
Wenzel et al (2016) (52)	Dupilumab 200 mg Q2	29•00 (11•00-76•00)
Wenzel et al (2016) (52)	Dupilumab 300 mg Q2	19•00 (7•00-56•00)
Overall, (I <sup>2</sup> =62.0%)		41•73 (36•70-46•76)



**Figura 3.** Blobbograma donde se muestra el efecto de los agentes biológicos tipo 2 en pacientes con asma eosinofílica. A. Efecto de los agentes biológicos sobre las exacerbaciones del asma. B. Efecto de los agentes biológicos sobre los volúmenes espiratorios forzados en 1 segundo (VEF1). La media estandarizada se representa con una línea discontinua Q2 = dosis cada 2 semanas. Q4 = dosis cada 4 semanas. Q8 = dosis cada 8 semanas. (Adaptada de Peters, 2020).

**Efectos adversos de la inhibición de IL-5**

La anafilaxia fue la reacción adversa más grave observada con los inhibidores de IL-5. Esta reacción fue más común con el reslizumab administrado por vía intravenosa que los otros antagonistas de IL-5 y ocurrieron en 0-3% de pacientes (Hom et al., 2017). Esta frecuencia es similar a la vista con el anticuerpo monoclonal anti-IgE subcutáneo (omalizumab) (Kim et al., 2010). Otro aspecto a destacar fue que pacientes a los que se les administraba mepolizumab se infectaron con herpes zoster sin embargo esta infección no se detectó en pacientes con placebo.

Por último, dos hipótesis adicionales surgen cuando se trata a los pacientes con inhibidores de IL-5. La primera hipótesis es la existencia de una correlación inversamente proporcional entre los niveles de eosinófilos en sangre y mucosas y el riesgo de cáncer de colon (Prizment et al., 2011) (Harbaum et al., 2015). Estos hallazgos sugieren que la disminución de los

niveles de eosinófilos podría aumentar el riesgo de ciertos cánceres de mucosas. La segunda se basa en que los eosinófilos tienen un papel crucial en el mantenimiento del metabolismo del tejido adiposo (Molofsky et al., 2013) por lo que una disminución de estos conduciría a obesidad y disfunción metabólica. No obstante, ninguna de las terapias parece disminuir suficientemente los niveles de eosinófilos como para generar estas patologías, sin embargo se necesitan de estudios a largo tiempo.

**Terapia anti IL-4 y anti IL-13**

Las citocinas, IL-4 e IL-13, son complementarias tanto en sus roles biológicos como en la cascada de señalización. Como bien es conocido, el receptor de IL-4 es IL-4RA, el cual se une a IL-4 y junto con  $\gamma c$  desencadenan la señal intracelular a través de JAK1 o JAK3 (receptor tipo I) (Oh et al., 2010).

FIGURA 4

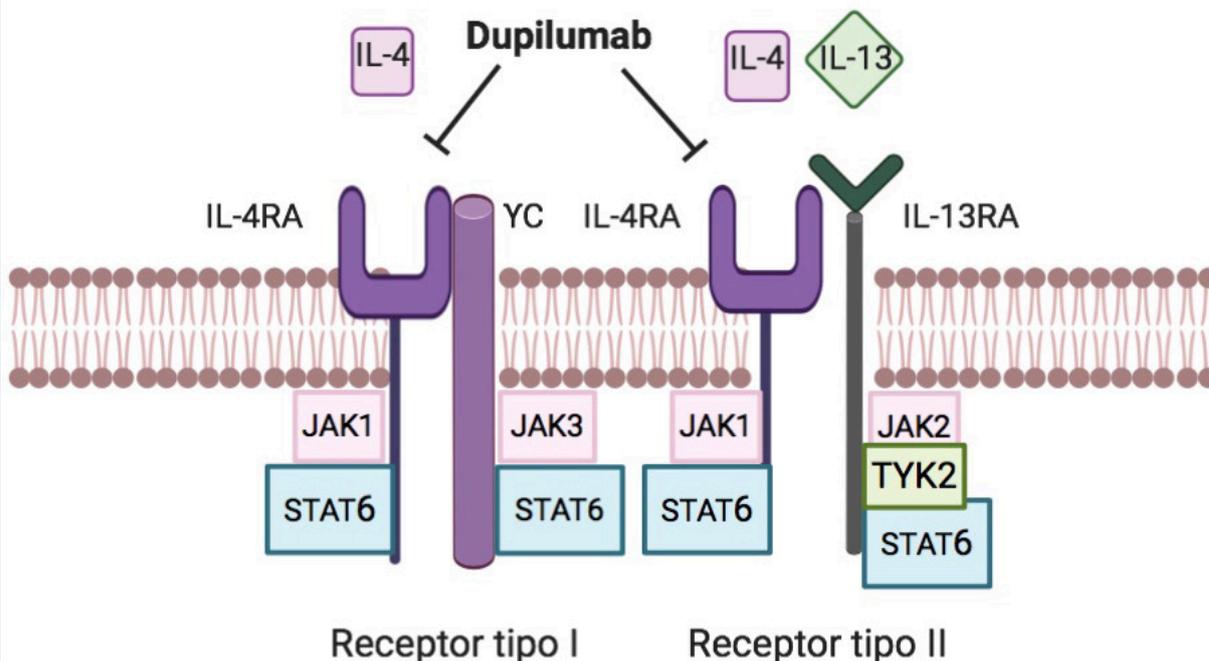


Figura 4. Mecanismo de acción del dupilumab.

IL-13 también emplea como receptor a IL-4RA a través de una heterodimerización con IL-13RA que promueve la señalización a través de JAK1, JAK2 y TYK2 (receptor tipo 2) (Fig. 4) ( Oh et al., 2010). Por lo tanto, el bloqueo de IL-4RA inhibe la señalización de Il-4 e Il-13 (Vatrella et al., 2014). Ambas citocinas promueven que los linfocitos B produzcan anticuerpos IgE en lugar de anticuerpos IgM (Cohn et al., 1998), los cuales induce hiperreactividad del músculo liso de las vías aéreas y promueve la quimiotaxis de eosinófilos a través de la expresión de la VCAM-1 y numerosas citoquinas ( Nakajima et al., 1994)(Fig 2). Muchas moléculas se han desarrollado dirigidas contra el IL-4RA, siendo la más destacada y prometedora dupilumab.

**DUPILUMAB**

- Castro et al., 2018: se realizó un ECC en fase 3 con 947 pacientes. 317 de ellos recibieron placebo y los 630 restantes recibieron 200 mg de dupilumab s.c. Las dosis se administraban cada 2 semanas y durante 52 semanas. Se clasificó a los pacientes en tres grupos según el número de eosinófilos/ $\mu$ l:  $\geq 300$ ;  $>150$ - $<300$  y  $<150$ . La reducción del número de exacerbaciones en pa-

cientes que recibieron dupilumab y tenían  $\geq 300$  eosinófilos fue de un 65,8%; en los que tenían entre 150 y 300 eosinófilos fue de un 35.6%, y, en los que tenían menos de 150 eosinófilos fue de un 7,8% (Fig 3A). El aumento del FEV1 en pacientes que recibieron dupilumab y tenían  $\geq 300$  eosinófilos fue de 210 ml; en los que tenían entre 150 y 300 eosinófilos fue de un 110 ml; y, en los que tenían menos de 150 eosinófilos fue de un 60 ml (Fig 3B). La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,39 puntos respecto al grupo que recibió placebo (no se especifican diferencias entre los grupos de pacientes en función de su número de eosinófilos).

- Rabe et al., 2018: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 210 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos. Uno de ellos, con 107 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el otro, con 103 pacientes, recibió 300mg de dupilumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 24 semanas. En los pacientes que recibieron dupilumab el número de exacerbaciones se redujo un 59%, el FEV1 aumentó 220ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,47 puntos (respecto al grupo placebo).

En suma, dupilumab testado en dos subgrupos de pacientes, pacientes eosinofílicos con más de 300 células por  $\mu\text{L}$  de sangre y en pacientes no-eosinofílicos con menos de 300 células por  $\mu\text{L}$  de sangre. El efecto fue más marcado en pacientes con niveles de eosinófilos altos (Wenzel et al., 2016). Al igual que con mepolizumab y con benralizumab, dupilumab también disminuye la dependencia a los CSO en un 70% (similar a la disminución observada con benralizumab) (Rabe, et al 2018) en comparación a un 42% en pacientes tratados con placebo (Rabe et al., 2018). Por tanto, se constató que mejoraba tanto la función pulmonar como la tasa de exacerbaciones frente al placebo. Sin embargo, la característica más destacable de este fármaco es el hecho de que dichos efectos fueron observados en pacientes que presentaban tanto cifras normales como elevadas de eosinófilos, al contrario que los anticuerpos anti-IL5, que únicamente fueron eficaces en pacientes con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$ .

## TRALOKINUMAB

Finalmente, tralokinumab es un anticuerpo IgG4 que actúa neutralizando la IL-13 evitando la interacción de la interleucina con las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  del receptor de IL-13. Esta interleucina juega un rol fundamental en las características patológicas del asma (producción de moco, hiperreactividad bronquial y deposición de colágeno) (Sastre et al., 2018).

- Piper et al., 2013: se trata de un ECC en fase 2 con 194 pacientes que presentan asma severa a los cuales se distribuyó en 4 grupos de manera aleatorizada. El primer grupo (n=48) recibió placebo; el segundo (n=47) recibió 150mg de tralokinumab s.c.; el tercero (n=51) recibió 300 mg de tralokinumab s.c., y, el cuarto (n=48) recibió 600mg de tralokinumab s.c. Todas las dosis fueron administradas cada 2 semanas durante 12 semanas. En el grupo de pacientes que recibió la dosis de 600mg, el número de exacerbaciones se redujo un 60% respecto al grupo placebo, pero no se especifican diferencias entre los efectos según la dosis. En los pacientes que recibieron tralokinumab 600mg el FEV1 aumentó 200 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,25 puntos; con tralokinumab 300mg el FEV1 aumentó 150 ml y el ACQ disminuyó 0.09 puntos, y, con tralokinumab 150mg el FEV1 aumentó 90 ml y el ACQ disminuyó 0,12 puntos (respecto al grupo placebo).
- Brightling et al., 2015: se realizó un ECC en fase 2 con 452 pacientes con asma severa a los cuales se distribuyó de manera aleatorizada en tres grupos: el primero (n=151) recibió placebo, el

segundo (n=150) recibió 300mg de tralokinumab cada 2 semanas, y, el tercero (n=151) recibió 300mg de tralokinumab cada 4 semanas. En los pacientes que recibieron tralokinumab cada 2 semanas el número de exacerbaciones disminuyó un 6%, el FEV1 aumentó 130 ml y la puntuación del ACQ disminuyó 0,19 puntos. En los que recibieron tralokinumab cada 4 semanas el porcentaje de exacerbaciones aumentó un 2%, el FEV1 aumentó 50 ml y el ACQ disminuyó 0,13 puntos (siempre respecto al placebo).

- Russell et al., 2018: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 79 pacientes con asma grave. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos. Uno de ellos, con 40 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el otro, con 39 pacientes, recibió 300mg de tralokinumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. En los pacientes que recibieron dupilumab el FEV1 aumentó 70ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,08 puntos (respecto al grupo placebo). En este ensayo clínico no se estudió el número de exacerbaciones.
- Panettieri et al., 2018 (STRATOS 2): se trata de un ECC en fase 3 donde se realizaron dos estudios: STRATOS 1 y STRATOS 2. El STRATOS 2, incluía a 837 pacientes en total, los cuales fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos: uno con 417 pacientes, que recibieron placebo, y, otro con 420 pacientes, que recibieron 300mg de tralokinumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 52 semanas. Al comparar los resultados entre un grupo y otro se comprueba que en el grupo de los que habían recibido tralokinumab el número de exacerbaciones disminuyó un 15,8%; el FEV1 aumentó 67ml y la puntuación del ACQ permaneció igual (Panettieri, et al., 2018).

### **Efectos adversos de la inhibición de IL-4 y IL-13**

Dupilumab es relativamente bien tolerado y el efecto adverso más común es la reacción en el sitio de la inyección. Por otro lado, el tratamiento con dupilumab incrementó la frecuencia de conjuntivitis mal caracterizada en aproximadamente un 10% de los pacientes con dermatitis atópica, pero este efecto no fue observado en los pacientes con asma (Akinlade, et al., 2019). Similar a la terapia anti-IL-5, existen preocupaciones teóricas con respecto al aumento del riesgo de infecciones parasitarias y aumentos potenciales de obesidad y disfunción metabólica. Finalmente mencionar que existen efectos secundarios dependientes de dosis y que la dosis de 300mg se

asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos. Por lo tanto, la dosis más baja, de 200 mg, es la recomendada en la mayoría de pacientes con asma moderada.

## Nuevas terapias para asma no eosinofílico o tipo 2-baja

Las opciones de tratamiento para pacientes con asma tipo 2-bajo sigue siendo muy limitada. Un ensayo de fase 2B temprano con un inhibidor de la citocina linfopoyetina estromal tímica (TSLP) derivada de células epiteliales, tezepelumab, ha tenido resultados positivos. Ha conseguido disminuir las exacerbaciones del asma en un 60–70% (Corren et al, 2017). Los resultados fueron similares independientemente del recuento de eosinófilos. En cuanto al VEF también aumentó (de 0,12 a 0,15 litros en función de la dosis) en los pacientes tratados con tezepelumab. Es decir, existe evidencia clínica de que la inhibición de TSLP con tezepelumab conduce a una disminución de exacerbaciones independiente del recuento eosinofílico y muestra mejores resultados que pacientes con asma no controlada que están recibiendo broncodilatadores y glucocorticoides. No obstante se precisas estudios con poblaciones más grandes para verificar dichos hallazgos.

Los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento con tezepelumab se describieron bronquitis y dolor de cabeza. Además también se describió neumonía y accidente cerebrovascular en algunos de los pacientes (Corren et al, 2017). En cuanto a los inhibidores de IL-33, REGN3500, un miembro de la familia de citocinas IL-1 las cuales promueven la activación de células linfoides innatas tipo 2, mostró alguna eficacia clínica pero inferior a las observadas con dupilumab (Sanofi and Regeneron, 2019). No obstante aún faltan resultados de dicho ensayo para poder confirmar los hallazgos. Por lo que se puede pensar que tezepelumab e inhibidores de IL-33 pueden resultar eficaces en poblaciones que incluyan pacientes con inmunología Th2 alta o baja.

## Evaluación económica

Un 10% de las personas asmáticas no responden al tratamiento habitual (corticoides inhalados y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada). El cuidado sanitario de estos pacientes supone un elevado gasto económico, lo que ha conducido a una situación en la que se requieren alternativas terapéuticas eficaces para tratar la enfermedad. Entre estos nuevos tratamientos tenemos los anticuerpos monoclonales, no obstante, son tratamientos muy

costosos cuyos precios se alejan mucho de los tratamientos habituales.

En el año 2018, la ICER (Institute For Clinical And Economic Review) realizó una revisión económica sobre cinco anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento del asma severa: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab. Este informe demostró que los cinco fármacos reducían modestamente las exacerbaciones del asma y mejoraban la calidad de vida diaria. Sin embargo, los cinco tratamientos biológicos necesitarían descuentos de al menos el 50% para alcanzar los umbrales de rentabilidad más comunes. Todas estas terapias tienen un precio similar, y una reducción en el precio en uno o en todos los agentes mejoraría el valor en cuanto a calidad-precio y probablemente mejoraría el acceso al paciente (ICER, 2018).

## Análisis comparativo

Los ensayos clínicos realizados con anticuerpos monoclonales con actividad anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), así como los tratamientos biológicos dirigidos contra la IL4 e IL-13 (dupilumab y tralokinumab) en pacientes diagnosticados de asma severa, muestran los siguientes resultados:

Tras analizar y reunir todos los resultados obtenidos sobre los diferentes anticuerpos monoclonales, comprobamos que tanto mepolizumab, benralizumab reslizumab omalizumab y dupilumab, mejoraron de manera significativa tanto la función pulmonar como el control de los síntomas, medidos por el VEF1 y el ACQ respectivamente. Entre ellos, dupilumab es el tratamiento que mayor efecto tuvo sobre la mejoría de estos parámetros.

En lo referente a la tasa de exacerbaciones, mepolizumab, benralizumab y dupilumab disminuyeron su porcentaje respecto al placebo, aunque dupilumab se asoció con reducciones mayores. Probablemente, la razón por la que dupilumab destaca sobre el resto de fármacos sea su efecto dual sobre la IL-4 y la IL-13 (actúa sobre la subunidad alfa común a los receptores de las dos interleucinas), a diferencia de los fármacos anti-IL5 o anti-IL13 que actúan selectivamente sobre sus respectivas vías. Además, el hecho de que mejorase la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones en paciente con cifras normales de eosinófilos lo convierte en una opción interesante en pacientes donde los fármacos anti-IL5 no han demostrado ser realmente efectivos.

En conclusión, estos fármacos suponen una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento del asma severo. No obstante, presentan unos precios excesivos

vamente elevados para los beneficios que ofrecen, por lo que se necesitaría un descuento de al menos un 50% para que llegasen a ser realmente rentables (ICER, 2018). Finalmente, cabe destacar que a día de hoy no se ha realizado ningún ensayo clínico que compare al mismo tiempo los diferentes anticuerpos, de manera que las únicas comparaciones de las que disponemos son indirectas. De cara a los próximos años, y con el fin de aumentar la evidencia científica sobre este tema, sería necesario realizar ensayos clínicos donde se compare de forma directa estos anticuerpos. No obstante, dicho ensayo es difícil de llevar a cabo no solo porque se requiera de muchos pacientes sino porque el planteamiento difiere mucho en función de la terapia a testar. Por ejemplo, el umbral para discriminar el asma eosinofílico del no eosinofílico difiere sustancialmente entre los ensayos. La fase III del ensayo con mepolizumab requiere que los pacientes tengan un recuento de eosinófilos en sangre de más de 150 células por  $\mu\text{L}$ , mientras que los ensayos con reslizumab requieren que los pacientes muestren un recuento de eosinófilos en sangre de 400 células por  $\mu\text{L}$ . Además en el caso de mepolizumab y benralizumab requerían un historial de al menos dos exacerbaciones tratada con corticoides sistémicos en el último año, mientras que relizumab y dupilumab requirieron al menos una exacerbación tratada con corticoides sistémicos en el último año. Estas diferencias menores son importantes porque restringen los criterios de inclusión.

## Proyecciones futuras

Aunque los resultados en los ensayos clínicos no aportan evidencia de que la inhibición de IL-5 es superior o inferior a la inhibición de IL-4RA hay pistas de que la heterogeneidad en procesos inflamatorios inmunes tipo 2 podrían eventualmente definir subgrupos patobiológicos que respondieran mejor a la inhibición de una de las rutas. Por ejemplo, la eosinofilia puede ser inducida por la activación de células Th2 o por la activación de células ILC2. La activación de ILC2 genera una cantidad considerablemente mayor de IL-5 que de IL-4, mientras que las células Th2 tienen elevados los niveles de IL-4, IL-5 y IL-13 (Fig. 1). Por lo que en el caso de la activación de ILC2 la inhibición de IL-5 debería de ser suficiente para mejorar el avance de la enfermedad. Mientras que en los procesos conducidos por células Th2 (fenotipo de asma alérgico) la inhibición de IL-4 y IL-13 podría resultar más eficaz (Mindt, et al., 2018). Esto podría explicar las diferencias observadas en los patrones de respuesta a IL-4RA versus terapias dirigidas a la vía IL-5. Por ejemplo las terapias dirigidas a IL-4RA inhiben la broncoconstricción, mientras que mepolizumab no tuvo ningún efecto en esta respuesta a pesar de que reducía los niveles de eosinófilos en sangre (Gauvreau et al., 2011) (Leckie, et al., 2000).

Por otro lado, análisis post-hoc de ensayos anti IL-5 han sugerido que a pesar de contar con niveles de eosinófilos similares, reslizumab y benralizumab son más efectivos en aquellos pacientes que han desarrollado asma en la edad adulta o en pacientes con polipos nasales, los cuales tienen niveles bajos de IgE.

El objetivo fundamental de la investigación es asma es encontrar la cura. Es probable que múltiples defectos biológicos contribuyan al inicio y mantenimiento en la inflamación de las vías aéreas. Por tanto, el desarrollo de la cura requerirá una comprensión más profunda de cómo se desarrolla y que provoca que persista la inflamación. A pesar de que esta nueva terapia biológica cambio fundamentalmente la vida de muchos pacientes con asma severa se plantean preguntas sobre la clínica. ¿Cuál es la seguridad a largo plazo de estos medicamentos? ¿Ciertos subgrupos de pacientes responden preferentemente a una terapia biológica concreta? ¿Tendrá la misma eficacia en niños? Cuestiones como esta requieren de una investigación más profunda para identificar y entender los mecanismos moleculares que contribuyen a la patogénesis del asma.

## Conclusiones

Mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab mejoran de manera significativa tanto la función pulmonar como el control de los síntomas. Además se ha comprobado que Mepolizumab, benralizumab y dupilumab disminuyen la tasa de exacerbaciones respecto al placebo, siendo dupilumab el fármaco más efectivo tanto en la reducción de la tasa de exacerbaciones como en la mejora de la función pulmonar y el control de los síntomas. Además dupilumab, a diferencia de los anti-IL5, produce sus efectos en pacientes que presentan tanto cifras elevadas como normales de eosinófilos mientras que los anticuerpos anti-IL5 son efectivos sobre todo en pacientes con un recuento alto de eosinófilos.

Es por tanto, que la aparición de productos biológicos tipo 2 para el tratamiento de el asma severo es un avance bienvenido y muy necesario en el manejo de pacientes con asma. Aunque la cura para el asma sigue siendo difícil, muchos pacientes con asma grave muestra una respuesta robusta y sostenida a esta nueva clase de medicamentos. Las necesidades clínicas más urgentes residen en la identificación de biomarcadores que permitan identificar la respuesta a estos tratamientos. Por otro lado, también se hace necesario el desarrollo de nuevos tratamientos para pacientes con asma no tipo 2.

## Bibliografía

1. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3):459–73.
2. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189–97.
3. Bjerner L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J and Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150:789-798.
4. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROC-CO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 29;388(10056):2115–27.
5. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med*. 2002 May 30;346(22):1699–705.
6. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, May RD, Streicher K, Ranade K and Piper E. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:692-701.
7. Brightling CE, Gupta S, Gonem S, Siddiqui S. Lung damage and airway remodelling in severe asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2012 May;42(5):638–49.
8. Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone; significance of eosinophils in the sputum. *Lancet Lond Engl*. 1958 Dec 13;2(7059):1245–7.
9. Brusselle G, Kips J, Joos G, Bluethmann H, Pauwels R. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995 Mar;12(3):254–9.
10. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):46–59.
11. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2017;47(1):129–38.
12. Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018;73(2):490–7.
13. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD and Tepper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.
14. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P and Res-5- Study G. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125-32.
15. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, Khatri DB, van der Merwe R, Kolbeck R, Molfino NA and Raible DG. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:879-890.
16. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):355–66.
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343–73.
18. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A and Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390-400.
19. Cohn L, Tepper JS, Bottomly K. IL-4-independent induction of airway hyperresponsiveness by Th2, but not Th1, cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1998 Oct 15;161(8):3813–6.
20. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1088–98.
21. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017 07;377(10):936–46.
22. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J and Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150:799-810.
23. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):207–20.
24. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2018;48(3):241–52.
25. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebeler ML, Newell JD, et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest*. 2018 01;128(3):997–1009.
26. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 Sep 21 [cited 2020 Mar 22];2017(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483800/>
27. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, Mansfield L, Barker P, Wu Y, Jison M, Goldman M and Investigators BS. Benralizumab for patients

- with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:568-576.
28. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 29;388(10056):2128-41.
  29. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003 Oct;112(7):1029-36.
  30. Frigas E, Motojima S, Gleich GJ. The eosinophilic injury to the mucosa of the airways in the pathogenesis of bronchial asthma. *Eur Respir J Suppl*. 1991 Apr;13:123s-35s.
  31. Garcia H. Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma grave no controlada eosinofílica. 2019.
  32. Gauvreau GM, Boulet L-P, Cockcroft DW, Fitzgerald JM, Carlsten C, Davis BE, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 15;183(8):1007-14.
  33. GEMA 4.3 - Guía española para el manejo del asma [Internet]. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/279-gema-4-3-guia-espanola-para-el-manejo-del-asma>
  34. Global Initiative for Asthma - Global Initiative for Asthma - GINA [Internet]. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://ginasthma.org/>
  35. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1605-13.
  36. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):875-9.
  37. Grünig G, Warnock M, Wakil AE, Venkayya R, Brombacher F, Rennick DM, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science*. 1998 Dec 18;282(5397):2261-3.
  38. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):973-84.
  39. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 03;154(9):573-82.
  40. Harbaum L, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Boke-meyer C, Langner C. Peritumoral eosinophils predict recurrence in colorectal cancer. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2015 Mar;28(3):403-13.
  41. Hartley RA, Barker BL, Newby C, Pakkal M, Baldi S, Kajekar R, et al. Relationship between lung function and quantitative computed tomographic parameters of airway remodeling, air trapping, and emphysema in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A single-center study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1413-1422.e12.
  42. Hogan SP, Koskinen A, Foster PS. Interleukin-5 and eosinophils induce airway damage and bronchial hyperreactivity during allergic airway inflammation in BALB/c mice. *Immunol Cell Biol*. 1997 Jun;75(3):284-8.
  43. Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2005 Apr;35(4):408-16.
  44. Hom S, Pisano M. Reslizumab (Cinqair): An Interleukin-5 Antagonist for Severe Asthma of the Eosinophilic Phenotype. *P T Peer-Rev J Formul Manag*. 2017 Sep;42(9):564-8.
  45. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J [Internet]*. 2018 May 10 [cited 2020 Mar 22];51(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383600/>
  46. ICER, 2018. Provides Policy Recommendations for Biologic Treatments for Uncontrolled Asthma [Internet]. ICER. [cited 2020 Mar 22]. Available from: <https://icer-review.org/announcements/icer-provides-policy-recommendations-for-biologic-treatments-for-uncontrolled-asthma/>
  47. Informe de Posicionamiento Terapéutico de reslizumab (Cinqaero®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica grave no controlada. :7.
  48. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005 Mar;2(1):75-9.
  49. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999 May;115(5):1265-70.
  50. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005 May;99(5):553-8.
  51. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 May;143(5):1742-1751.e7.
  52. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec 3;6(1):32.
  53. Kotsimbos TC, Ernst P, Hamid QA. Interleukin-13 and interleukin-4 are coexpressed in atopic asthma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1996 Sep;108(5):368-73.
  54. Kulkarni NS, Hollins F, Sutcliffe A, Saunders R, Shah S, Siddiqui S, et al. Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):61-69.e3.
  55. Kuo C-HS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. A Transcriptome-driven Analysis of Epithelial Brushings and Bronchial Biopsies to Define Asthma Phenotypes in U-BIOPRED. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb

- 15;195(4):443–55.
56. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015 Jan;16(1):45–56.
  57. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet Lond Engl*. 2000 Dec 23;356(9248):2144–8.
  58. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. *J Clin Epidemiol*. 1992 May;45(5):461–72.
  59. Martinez-Moczygomba M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112(4):653–65; quiz 666.
  60. McFadden ER. A century of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 1;170(3):215–21.
  61. McKenzie AN. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 5:S263-70.
  62. Mindt BC, Fritz JH, Duerr CU. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Pulmonary Immunity and Tissue Homeostasis. *Front Immunol*. 2018;9:840.
  63. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang H-E, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J Exp Med*. 2013 Mar 11;210(3):535–49.
  64. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, Wenzel SE, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, National Heart L and Blood Institute's Severe Asthma Research P. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1557-63 e5.
  65. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):985–93.
  66. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M and Investigators ZT. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-2458.
  67. Nakajima H, Sano H, Nishimura T, Yoshida S, Iwamoto I. Role of vascular cell adhesion molecule 1/very late activation antigen 4 and intercellular adhesion molecule 1/lymphocyte function-associated antigen 1 interactions in antigen-induced eosinophil and T cell recruitment into the tissue. *J Exp Med*. 1994 Apr 1;179(4):1145–54.
  68. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 13;(1):CD003559.
  69. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, Bossley CJ, Sonnappa S, Zhu J, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):1024–32, 1032.e1-16.
  70. Oh CK, Geba GP, Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2010 Mar;19(115):46–54.
  71. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198–207.
  72. Panettieri RA, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6(7):511–25.
  73. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet Lond Engl*. 2018 24;391(10122):783–800.
  74. Parulekar AD, Diamant Z and Hanania NA. Role of T2 inflammation biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:59-68.
  75. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Aug 18;380(9842):651–9.
  76. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis [Internet]*. 2018 Nov 7 [cited 2020 Mar 22];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6236630/>
  77. Perpifá M, de Diego A, Compte L, Belloch A, Pascual LM. Calidad de vida en el asma: validación del cuestionario AQLQ para su utilización en población española. *Arch Bronconeumol*. 1995 May 1;31(5):211–8.
  78. Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *The Lancet*. 2020 Feb 1;395(10221):371–83
  79. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, She D, Kell C, May RD, Geba GP and Molfino NA. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;41:330-8.
  80. Plaza V, Bolívar I, Giner J, Llauger MA, López-Viña A, Quintano JA, et al. [Knowledge of and attitudes and adherence to the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA) among Spanish health care professionals: the GEMA test Project]. *Arch Bronconeumol*. 2008 May;44(5):245–51.
  81. Prizment AE, Anderson KE, Visvanathan K, Folsom AR. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2011 Sep;20(9):1861–4.
  82. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 28;378(26):2475–85.
  83. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med*. 1947 Nov;3(5):601–6.
  84. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, Backer V, Olivenstein R, Titlestad IL, Ulrik CS, Harrison T, Singh D, Chaudhuri R, Leaker B, McGarvey L, Siddiqui S, Wang M, Braddock M, Nordenmark LH, Cohen D, Parikh H, Colice G, Brightling CE and investigators Ms. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:499-510.
  85. Sanofi and Regeneron announce positive topline Phase 2 results for IL-33 antibody in asthma - MarketWatch [Internet].

[cited 2020 Mar 4]. Available from: <https://www.marketwatch.com/press-release/sanofi-and-regeneron-announce-positive-topline-phase-2-results-for-il-33-antibody-in-asthma-2019-06-21>

86. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Jun;28(3):139–50.
87. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirol Carlton Vic*. 2006 Jan;11(1):54–61.
88. Stokes JR and Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:121-5.
89. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014;7:123–30.
90. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jul 2;388(10039):31–44.
91. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M and Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31-44.
92. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, Wang L, Kirkesseli S, Rocklin R, Bock B, Hamilton J, Ming JE, Radin A, Stahl N, Yancopoulos GD, Graham N and Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455-66.
93. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May;18(5):716–25.
94. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct 2;104(40):15858–63.
95. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Sep 1;180(5):388–95.
96. Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May;133(5):1280–8.