

A propósito de la reciente aprobación de tezepelumab para el tratamiento del asma severa

Javier Milara¹, Julio Cortijo².

¹Profesor Asociado de Farmacología, Universidad de Valencia; Facultativo especialista en Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Valencia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

²Catedrático de Farmacología, Universidad de Valencia; Jefe de Unidad de Docencia e Investigación, Hospital General Universitario de Valencia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES).

A fecha 17 de Diciembre de 2021, fue aprobado por la “Food and Drug Administration” (FDA) el anticuerpo monoclonal (mAB) tezepelumab para el asma severa mal controlada. El estudio en profundidad de los diferentes procesos moleculares y celulares que participan en el asma ha dado lugar al desarrollo de fármacos biológicos centrados en las rutas inflamatorias más características de la enfermedad.

El tratamiento del asma severa ha consistido durante décadas en el uso de dosis máximas de corticosteroides inhalados junto a agonistas beta 2 adrenérgicos de larga duración que pueden ser combinados con antimuscarínicos de larga duración, antileucotrienos, teofilina o azitromicina que en la mayoría de casos van asociados a intervalos y dosis variables de corticosteroides sistémicos [1]. La aprobación en 2003 del mAB anti-IgE omalizumab para el asma alérgica grave persistente, como tratamiento añadido, supuso una mejora sustancial para un fenotipo concreto de pacientes con enfermedad mediada por IgE. Pero es en la última década cuando se produce una revolución en el tratamiento del asma grave. Los mABs anti-IL-5 mepolizumab y reslizumab, el mAB anti- IL-5R α benralizumab y el mAB

anti-IL4/IL-13 (IL-4R α) dupilumab han sido aprobados para el asma grave eosinofílica como tratamiento añadido. Aunque solo tenemos unos pocos años de experiencia con estos nuevos tratamientos biológicos, los resultados de ensayos clínicos, la experiencia acumulada y los datos publicados en vida real, indican que son eficaces en la mejora de los parámetros inflamatorios, síntomas asmáticos, reducción de uso de corticosteroides orales, disminución de exacerbaciones y mejora de la función respiratoria en los casos de pacientes con asma grave eosinofílica (número de eosinófilos en sangre \geq 200-300 células/ μ l) con elevado grado inflamatorio de tipo T2 [2]. Sin embargo, a largo plazo (>12 meses) la mejora de todos los parámetros nombrados se da únicamente en ~15% de los pacientes tratados (respuesta completa), siendo el

~75% respondedores parciales a alguno de los parámetros, y ~15% no respondedores, lo que obliga a hacer cambios de tratamiento entre biológicos (*switch*) [3]. Considerando que el asma severa con fenotipo de alto grado T2 representa aproximadamente el 70% de los fenotipos de asma grave [4, 5], y que existe un elevado porcentaje de pacientes con respuesta parcial o falta de respuesta, nos da una idea del amplio margen de mejora que existe en el manejo del asma grave.

Los fenotipos de asma son heterogéneos e incluyen patrones eosinofílicos, asociados a mecanismos alérgicos o no alérgicos, así como rasgos neutrofílicos y paucigranulocíticos [6]. Hay evidencia que sugiere que incluso con cada fenotipo inflamatorio existe una gran heterogeneidad, con varios endotipos inmunes diferentes que contribuyen a una superposición inflamatoria. En términos generales, hay dos endotipos inflamatorios de asma principales, caracterizada como inflamación tipo 2 (T2) elevada y T2 baja. En el endotipo T2 elevado, participan los linfocitos T2 colaboradores (Th2) y las células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2) liberando citoquinas T2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) [7]. Es el endotipo más común y el mejor estudiado y para el que se han desarrollado los actuales fármacos biológicos para el asma grave eosinofílica. Dentro de este contexto patobiológico, el epitelio bronquial ejerce funciones fundamentales al producir tres citocinas innatas denominadas alarminas, que incluyen la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), la IL-33 y la IL-25 [8].

La secreción de estas citoquinas ocurre cuando las células epiteliales de las vías respiratorias sufren lesiones causadas por desencadenantes ambientales, tales como alérgenos, virus respiratorios, bacterias, tabaquismo y contaminantes transportados por el aire. Por lo tanto, TSLP, IL-33 y la IL-25 proporcionan señales de alarma que activan al sistema inmunitario para reaccionar ante el daño del epitelio bronquial [8]. Como consecuencia, estas alarminas se comportan como activadores en las etapas iniciales de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas implicadas en el asma tipo T2.

De hecho, las alarminas son capaces de inducir a las células dendríticas convencionales para impulsar la diferenciación y expansión de las células Th2, así como para promover directamente la activación y proliferación de ILC2 [9]. Además, TSLP estimula la diferenciación de los linfocitos T vírgenes (Th0 *naïve*) hacia el inmunofenotipo celular Th17, potenciando el fenotipo de asma neutrofílica T2-baja [9]. El bloqueo de los niveles circulantes de alarminas es por tanto una atractiva estrategia para frenar en sus estadios iniciales la activación de la inflamación de tipo T2, en lugar de bloquear citoquinas individuales producidas por estas células como son la IL-5, IL-4/IL-13.

Tezepelumab es el primer mAB dirigido a bloquear los niveles circulantes de una alarina, la TSLP. Su reciente aprobación por la FDA viene de los resultados de su desarrollo clínico promovido por Amgen y AstraZeneca para el asma severa sin fenotipo definido. Este punto es importante, ya que es el primer mAB para el asma severa sin fenotipo/ biomarcador definido, en el que se ha observado igual eficacia independientemente del número de eosinófilos/fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)/IgE. Tezepelumab recibió la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en octubre de 2021 en Estados Unidos y está en desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la rinosinusitis crónica asociada a poliposis nasal, así como para la urticaria crónica espontánea. En diciembre del 2021 recibió la aprobación como fármaco añadido al tratamiento de mantenimiento de pacientes ≥ 12 años con asma severa mal controlada. Tras la finalización de los diferentes ensayos clínicos, la dosis recomendada de tezepelumab fue de 210 mg, administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas. Los ensayos clínicos fase III, NAVIGATOR (NCT03347279) y SOURCE (NCT03406078) mostraron que tezepelumab reduce los recuentos de eosinófilos en sangre, así como los niveles de FeNO, IL-5, IL-13 y IgE total en suero.

El ensayo clínico NAVIGATOR (NCT03347279) se presentó a la FDA para su aprobación [10]. Es un ensayo

fase III, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas de duración en el que se cumplió el objetivo principal de reducir el número de exacerbaciones, así como los objetivos secundarios de mejora de la función pulmonar, control del asma y calidad de vida relacionada con la salud en comparación con placebo en pacientes de ≥ 12 años con asma grave. El estudio de extensión DESTINO (NCT03706079) se encuentra actualmente en curso. Sin embargo, el estudio SOURCE (NCT03406078), un ensayo clínico fase III, de 48 semanas de duración, realizado de forma paralela al estudio NAVIGATOR, no logró alcanzar el objetivo principal de reducción de dosis diaria de corticosteroides sistémicos frente a placebo [11].

A pesar de los datos fallidos del estudio SOURCE, tezepelumab fue aprobado con el registro de dos ensayos clínicos, el ensayo PATHWAY de fase II de 550 pacientes y el ensayo NAVIGATOR de fase III de 1061 pacientes con asma grave en tratamiento con tezepelumab o placebo durante 52 semanas. Ambos ensayos cumplieron con sus criterios de evaluación primarios, reduciendo la tasa de exacerbaciones clínicamente significativas en un 71 % y un 56 %, respectivamente.

En cuanto al perfil de seguridad derivados de los ensayos de registro, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (que ocurrieron en ≥ 3 % de los pacientes y con una mayor incidencia en el grupo de tezepelumab que en el grupo de placebo) fueron faringitis (4 % de 665 receptores de tezepelumab y 3 % de 669 que recibieron placebo), artralgia (4 % frente a 3 %) y dolor de espalda (4 % frente a 3 %). Se informaron reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., eritema, hinchazón o dolor en el lugar de la inyección) en el 3,3 % de los que recibieron tezepelumab y en el 2,7 % de los que recibieron placebo [11].

Tezepelumab muestra una farmacocinética típica de los mAB IgG2. Tras la administración subcutánea de 210 mg/ 4 semanas, se ha observado una biodisponibilidad del $\sim 77\%$ independientemente del lugar de inyección. La concentración sérica máxima se alcanza a las ~ 3 -10 días del inicio del tratamiento, obteniendo concentraciones en el estado estacionario en la semana ~ 12 , dando lugar a una semivida de eliminación de ~ 26

días. En cuanto al perfil de inmugenicidad, únicamente el 5% de pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tezepelumab, a niveles insuficientes para afectar a la farmacodinamia y farmacocinética de tezepelumab.

Actualmente la Agencia Europea y Japonesa del Medicamento están evaluando la posible aprobación de tezepelumab. Mientras tanto, hay una batería de ensayos clínicos fase III en marcha, para pacientes con asma grave mal controlada que incluyen los estudios DIRECTION (NCT03927157), VECTOR (NCT05062759) y DESTINATION (NCT03706079) que se espera aporten nuevas evidencias para su uso en asma severa mal controlada.

Además de tezepelumab, existen algunos otros candidatos en desarrollo dirigidos a TSLP. Novartis ha alcanzado la fase II de ensayo clínico para su fragmento de anticuerpo inhalado CSJ117. Biosion está probando su anticuerpo monoclonal BSI-045B en dermatitis atópica, y Sanofi ha presentado en fase I, un candidato biespecífico para bloquear tanto TSLP como IL-13.

Todos estos datos parecen indicar nuevas opciones para el tratamiento del asma severa mal controlada. Sin embargo se abre un abanico de posibilidades y de preguntas que habrá que ir respondiendo a medida que la experiencia de uso arroje nuevos datos. En este sentido, según los resultados de los estudios de registro, tezepelumab puede darse en primera línea de tratamiento como terapia añadida al tratamiento de base en asma grave mal controlado, no alérgica, con un bajo perfil de inflamación T2, es decir, con una FeNO baja y un nivel de esinófilos séricos <100 células/ μl . Este fenotipo podría incluir fenotipos mixtos T1/T2 neutrofilicos o paucigranulocíticos. Como segunda o tercera línea de tratamiento tras el fallo de otros mAB anti-IL5 o anti-IL4R α , o bien en casos concretos (off label) en los que se estime oportuno combinar varios mAB con diferentes dianas terapéuticas. El tiempo y la evidencia clínica aclararán su posicionamiento terapéutico.

Referencias

1. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, Garcia G, Gomez-Outes A, Gomez F, Hidalgo A, Korta J, Molina J, Pellegrini FJ, Perez M, Plaza J, Praena M, Quirce S, Sanz J. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Archivos de bronconeumologia* 2021.
2. Salter B, Lacy P, Mukherjee M. Biologics in Asthma: A Molecular Perspective to Precision Medicine. *Frontiers in pharmacology* 2021: 12: 793409.
3. Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2021: 9(3): 1194-1200.
4. Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochemical pharmacology* 2020: 179: 113978.
5. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* 2012: 18(5): 716-725.
6. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, Christoff GC, Cosio BG, FitzGerald JM, Heffler E, Iwanaga T, Jackson DJ, Menzies-Gow AN, Papadopoulos NG, Papaioannou AI, Pfeffer PE, Popov TA, Porsbjerg CM, Rhee CK, Sadatsafavi M, Tohda Y, Wang E, Wechsler ME, Alacqua M, Altraja A, Bjermer L, Bjornsdottir US, Bourdin A, Brusselle GG, Buhl R, Costello RW, Hew M, Koh MS, Lehmann S, Lehtimaki L, Peters M, Taille C, Taube C, Tran TN, Zangrilli J, Bulathsinhala L, Carter VA, Chaudhry I, Eleangovan N, Hosseini N, Kerkhof M, Murray RB, Price CA, Price DB. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest* 2021: 160(3): 814-830.
7. Rodriguez-Rodriguez N, Gogoi M, McKenzie ANJ. Group 2 Innate Lymphoid Cells: Team Players in Regulating Asthma. *Annual review of immunology* 2021: 39: 167-198.
8. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy* 2020: 75(11): 2794-2804.
9. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021: 184(9): 2521-2522.
10. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist A, Bowen K, Kaur P, Almquist G, Ponnarambil S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine* 2021: 384(19): 1800-1809.
11. Hoy SM. Tezepelumab: First Approval. *Drugs* 2022.