

NOVEDADES EN EL MANEJO DEL ASMA GRAVE



Agencia Sanitaria Costa del Sol
CONSEJERÍA DE SALUD

BORJA VALENCIA AZCONA

FEA NEUMOLOGÍA

UNIDAD ESPECIALIZADA DE ASMA DE ALTA
COMPLEJIDAD

HOSPITAL COSTA DEL SOL DE MARBELLA



ASOCIACIÓN DE NEUMOLOGÍA Y
CIRUGÍA TORÁCICA DEL SUR

NOVEDADES EN EL MANEJO DEL ASMA GRAVE

- **INTRODUCCIÓN**
- **PRESENTE**
- **FUTURO**

Definición de asma grave

- Se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA)
- Incluye tanto a pacientes controlados como a no controlados
- Se asocia a un mayor consumo de recursos económicos en comparación con el asma moderada o leve

Definición de asma grave no controlada

- Enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados/agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos seis meses del mismo periodo

ACT < 20 o
ACQ > 1,5

≥ 2 exacerbaciones graves
o haber recibido ≥ 2 ciclos
de glucocorticoides orales
(de ≥ 3 días cada uno) en
el año previo

≥ 1 hospitalización por
exacerbación grave en el
año previo

Limitación crónica del flujo
aéreo (relación $FEV_1/FVC < 0,7$ o $FEV_1 < 80\%$ del
predicho) después del uso
de un tratamiento adecuado
(siempre y cuando el mejor
 FEV_1 sea superior al 80 %)

Estudio BRAVO I realizado en España en el año 2020



5,5%

La **prevalencia** de asma fue del 5,5%

7,7%

De estos, AG fue del 7,7%, de los cuales:

64,1% tenían AG no controlada

31,2% eran dependientes de GCO (37% en el grupo AG no controlado)

81,2% presentó asma tipo 2

Las **comorbilidades de tipo 2** más frecuentes fueron:



66,1%

Rinitis alérgica



29,1%

Dermatitis atópica



14,6%

RSCcPN



Tasa de mortalidad

4,2%

Grupo AG total

5,5%

Grupo AG no controlado



6.010 €

AG no controlados

Costes anuales totales por paciente

2.791 €

AG controlados

ANTES

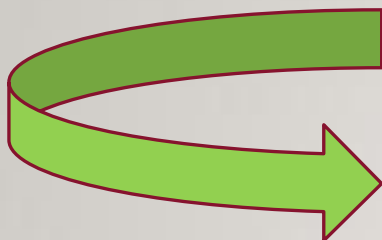


Tabla 2.9. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (antes de recibir tratamiento)

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1 o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

AHORA

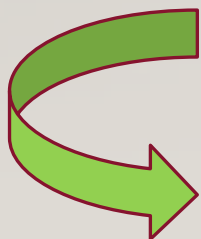
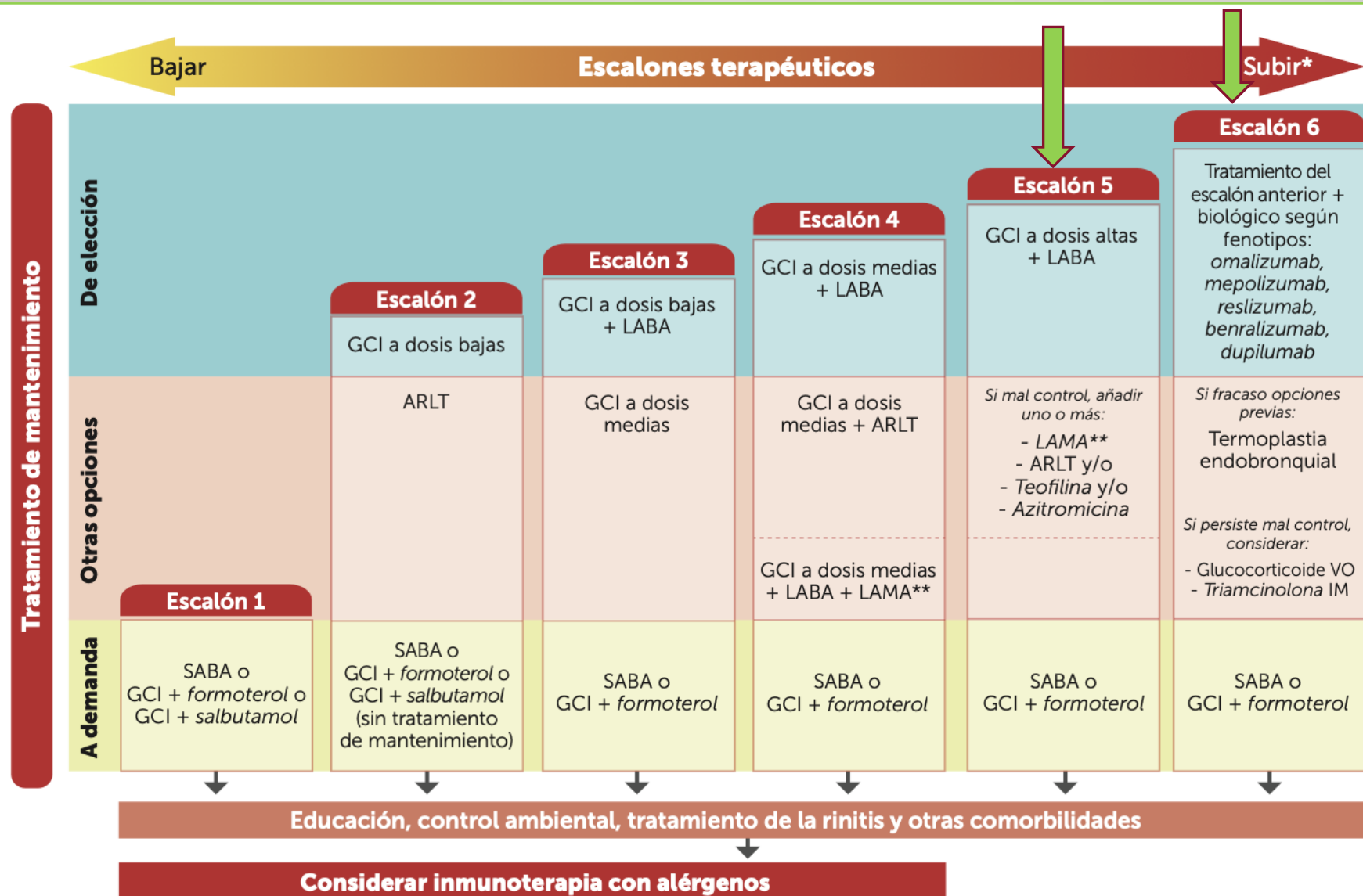


Tabla 2.5. Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con tratamiento (distribuido en escalones)

Gravedad	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6



*tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/es. **LAMA: tiotropio o glicopirronio.

FIGURA 3.2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

Tabla 2.6. Clasificación del control del asma en adultos

	Bien controlada (Todos los siguientes)	Parcialmente controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	
Función pulmonar FEV ₁	≥ 80 % del valor teórico o z-score ($-1,64$)	< 80 % del valor teórico z-score ($-1,64$)	
PEF	≥ 80 % del mejor valor personal	< 80 % del mejor valor personal	≥ 1 en cualquier semana
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Métodos de medida de control del asma

Cuestionarios clínicos	• ACT (Test de Control del Asma) • ACQ (Cuestionario de Control del Asma)
Espirometría	• FEV₁
Marcadores no invasivos	• FE_{NO} (Fracción Exhalada de Óxido Nítrico) • Eosinofilia en sangre y esputo



Síntomas asmáticos

Espirometría con prueba broncodilatadora

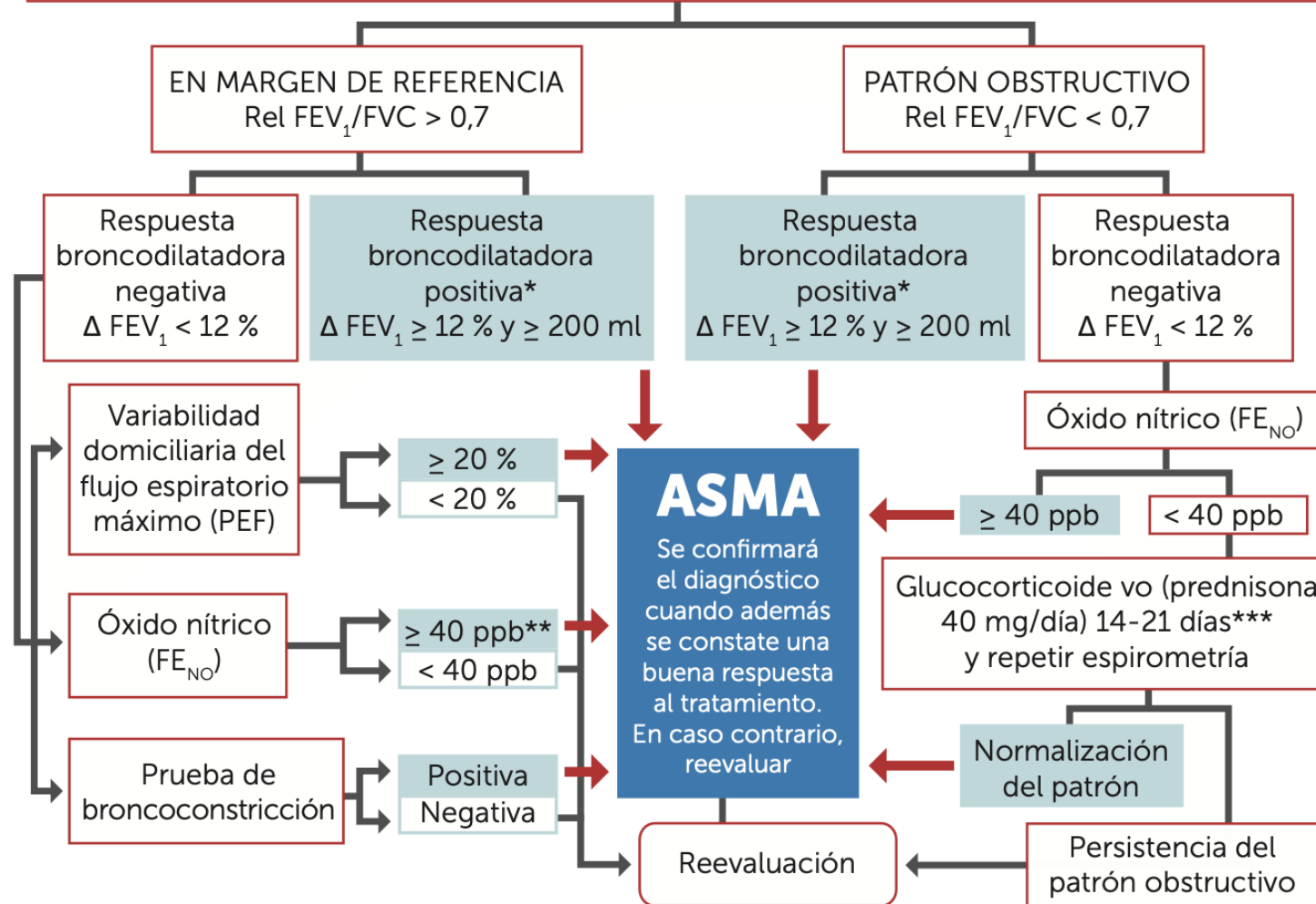


Tabla 7.3. Comorbilidades y agravantes mas comunes en asma, sus correspondientes pruebas diagnósticas y su tratamiento

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Enfermedad nasosinusal	Rinoscopia/endoscopia nasal Estudio de imagen de senos (TC/RM)	Glucocorticoides intranasales Lavados nasales/antileucotrienos Cirugía endonasal
Reflujo gastroesofágico	pH-metría/manometría esofágica Ensayo terapéutico con IBP EDA (endoscopia digestiva alta)	Consejos higiénico-dietéticos Inhibidores de la bomba de protones Intervención quirúrgica
Obesidad	IMC	Pérdida de peso Cirugía bariátrica
Síndrome de apnea del sueño (SAHS)	Polisomnografía	CPAP Pérdida de peso si procede
Psicopatología (ansiedad, depresión)	Evaluación por psicólogo/psiquiatra	Psicoterapia/tratamiento específico
Fibromialgia	Valoración reumatológica	
Disnea funcional	Cuestionarios específicos (Cuestionario de Nijmegen)	Psicoterapia Reeducación respiratoria
Obstrucción laríngea inducible (OLI)	Laringoscopia en la crisis o provocación con: metacolina/ejercicio	Rehabilitación logofoniátrica Tratamiento de comorbilidades: reflujo
Fármacos: AINE, β -bloqueantes no selectivos, IECA	Historia clínica	Sustitución
Tabaco y otros tóxicos inhalados	Interrogatorio	Deshabitación

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal.

GEMA5.1

Tabla 2.7. Principales factores de riesgo para sufrir exacerbaciones

- Sin control actual: ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- Antecedente de exacerbaciones: ≥ 1 exacerbación grave en el último año o historia de asma casi mortal.
- No utilización de esteroide inhalado: ausencia de prescripción, baja adhesión o errores críticos con el dispositivo.
- Uso excesivo de medicación rescate: ≥ 3 inhaladores al año (≥ 2 inhalaciones al día).
- Inflamación tipo 2: eosinófilos en sangre/esputo aumentados, FE_{NO} elevada.
- Función pulmonar: FEV₁ basal bajo, reversibilidad con el broncodilatador.
- Problemas psicosociales, bajo nivel socioeconómico.
- Exposiciones: humo del tabaco, alérgenos, polución.
- Comorbilidades: obesidad, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, rinosinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, alergia alimentaria, embarazo.

(adaptado de GINA 2019)⁶

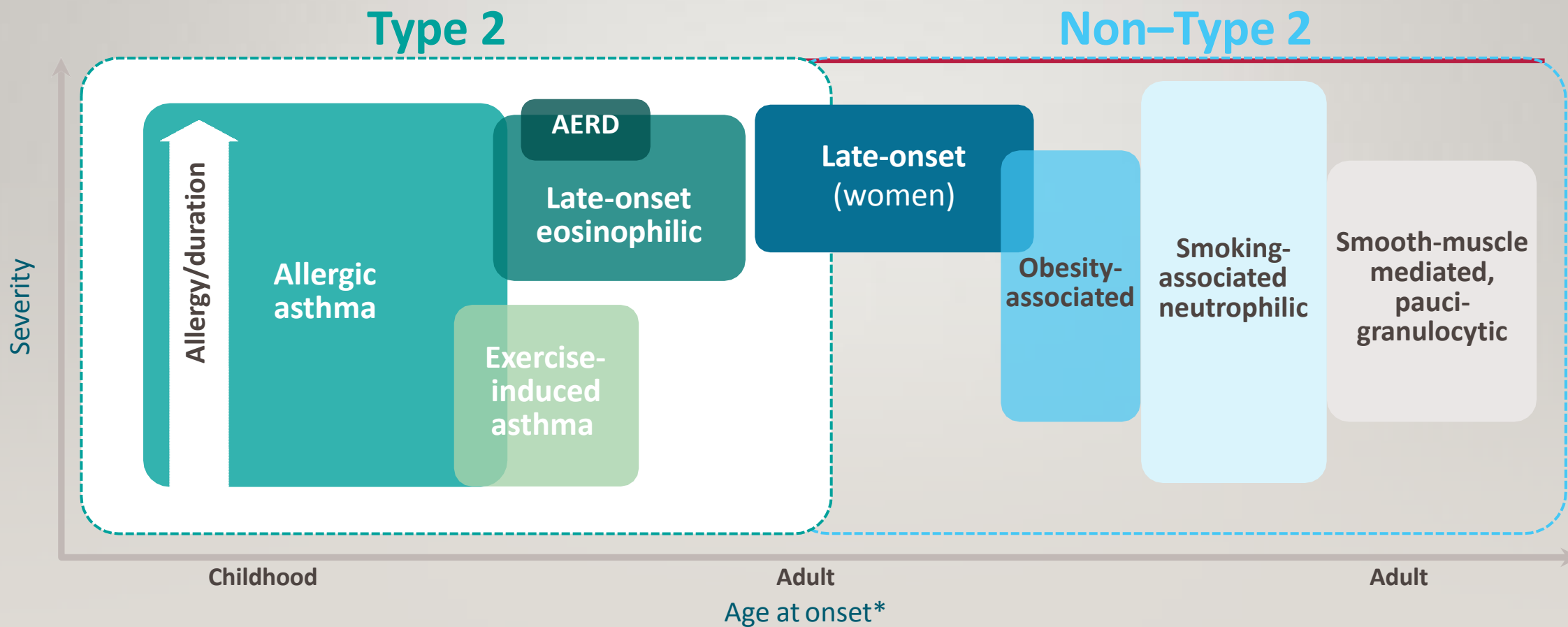
NOVEDADES EN EL MANEJO DEL ASMA GRAVE

- *INTRODUCCIÓN*
- **PRESENTE**
- *FUTURO*

Tabla 7.4. Fenotipos de asma grave

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab IL-5/IL-5R α (<i>mepolizumab, reslizumab, benralizumab</i>) <i>Dupilumab</i>
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT IL-5/IL-5R α (<i>mepolizumab, reslizumab, benralizumab</i>) <i>Dupilumab</i>
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo



Espectro de inflamación

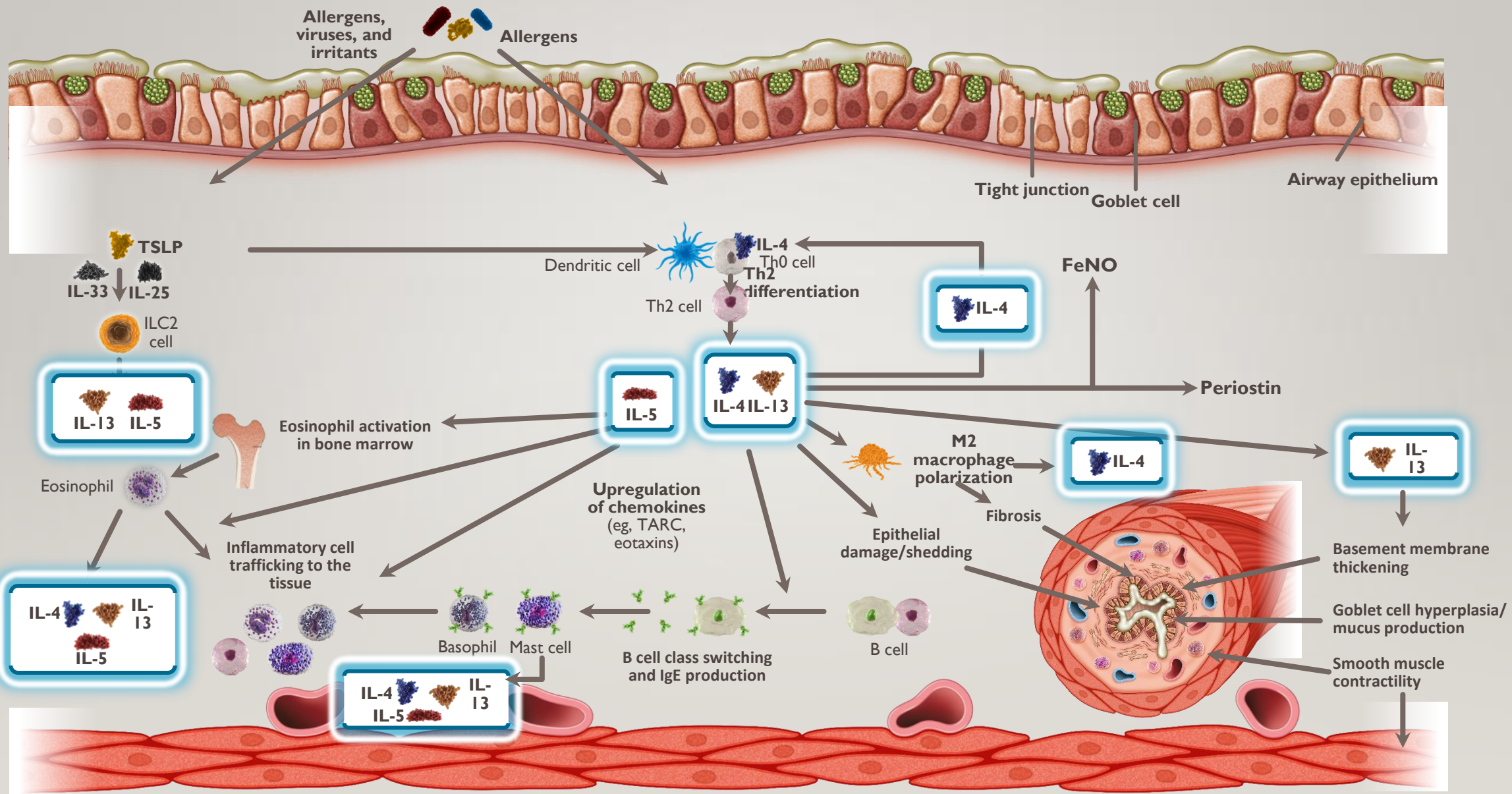
Tipo 2

No-Tipo 2

Asma tipo 2 (Tipo 2 elevado)	Asma no-tipo 2 (Tipo 2 bajo)
Más grave	Menos grave
Elevación FeNO	Neutrofilia de vía aérea
Eosinofilia en sangre	Paucigranulocytes
Eosinofilia tisular elevada	Mala respuesta a corticosteroides
IgE total/específica elevada	Impulsado por Obesidad
Respuesta variable a corticosteroides	Falta de respuesta a las terapias dirigidas tipo 2
Respuesta a las terapias dirigidas tipo 2	
Enfermedades inflamatorias tipo 2 coexistentes (ej, RSCcPN, dermatitis atópica)	
Citoquinas más comunes: IL-4, IL-13 y IL-5	

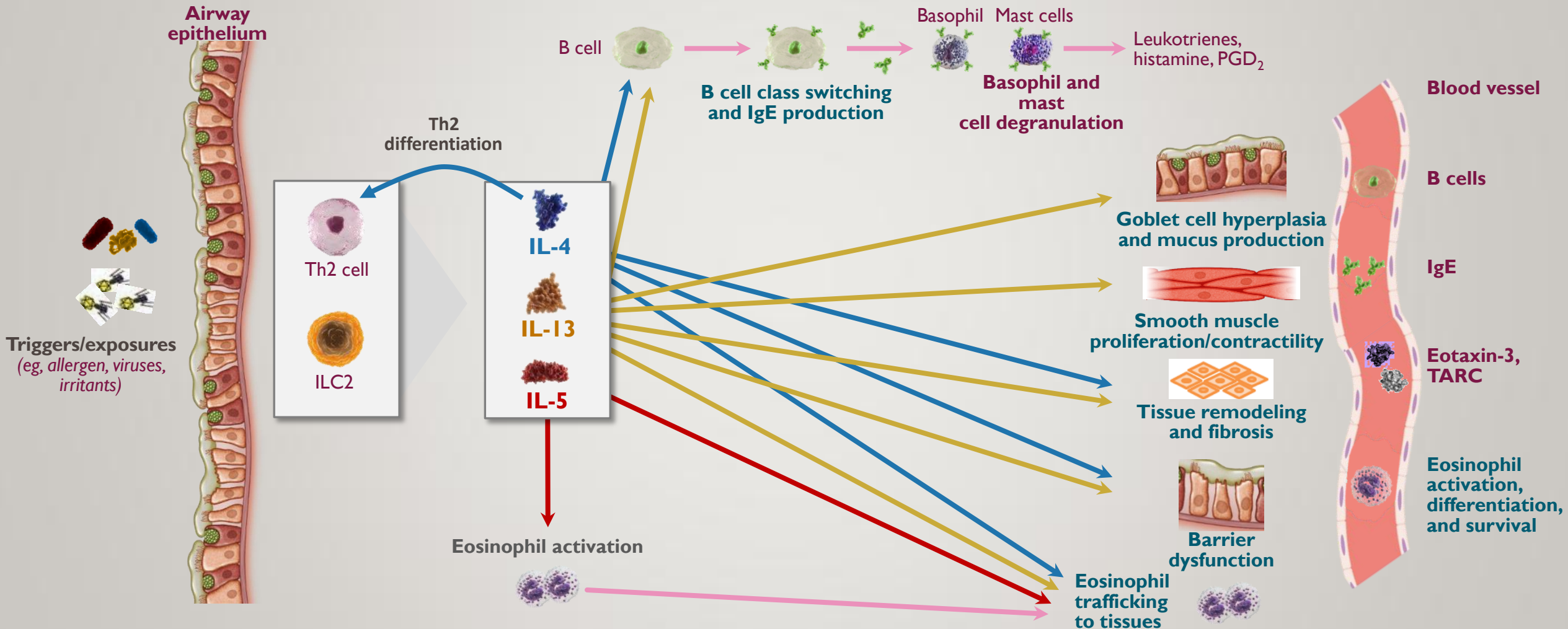
TABLE 2 Clinical features and biomarkers that can be used to differentiate between allergic and eosinophilic T2-high severe asthma

	A: allergic-predominant asthma	B: eosinophilic-predominant asthma
1	Early onset	Late onset
2	SPT/RAST+ with clinically significant allergies [#]	SPT/RAST– or + with no clinically significant allergies
3	IgE >100 IU·mL ⁻¹	IgE <100 IU·mL ⁻¹
4	Allergic rhinitis	Nasal polyps
5	High <i>F</i> ENO (30–50 ppb)	Very high <i>F</i> ENO (>50 ppb)
6	Blood eosinophils <300 cells·μL ⁻¹	Blood eosinophils >300 cells·μL ⁻¹ [#]



Type 2 Cytokines

Type 2 Inflammatory Response



EVALUACIÓN DE INFLAMACIÓN TIPO 2 EN MANEJO DEL ASMA GRAVE

EOS^{1,3}

- Maduración y diferenciación impulsada por IL-5, tráfico a vías aéreas impulsadas por IL-4 e IL-13
- Involucrado en mantenimiento inflamación a largo plazo.
- Asociado con obstrucción fija de la vía aérea
- Indicador respuesta a CS

EOS

FeNO^{1,4}

- Indicador de inflamación impulsada por IL-13
- Producción inducida por IL-4 & IL-13
- Indicador respuesta a CS
- Útil para evaluar gravedad del asma

FeNO

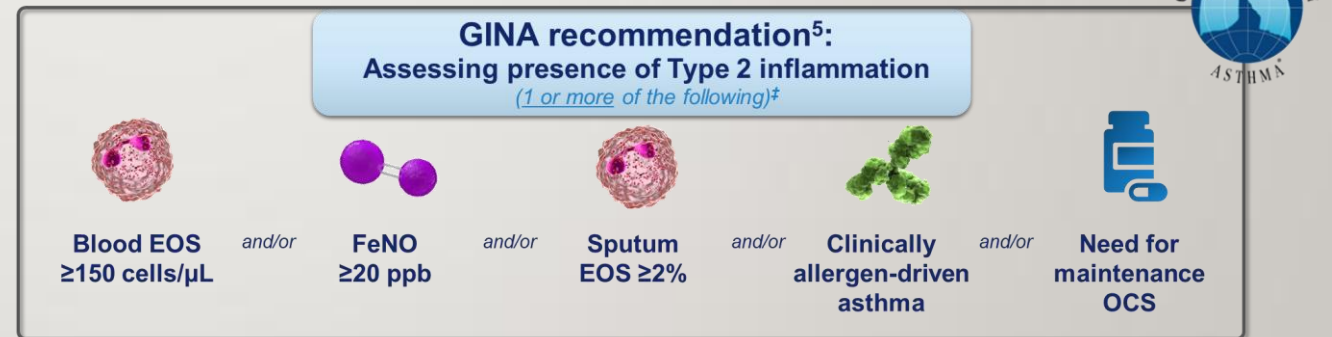
IgE

IgE^{2,3}

- Secreción inducida por IL-4 & IL-13
- Asociada con atopia



La determinación de biomarcadores de **inflamación tipo 2** puede ayudar a afinar la estratificación del riesgo del paciente, teniendo en cuenta que la eosinofilia en sangre⁸⁴⁻⁸⁶ o en esputo⁸⁷ y una FE_{NO} elevada en un paciente que recibe glucocorticoide inhalado⁸⁸ constituyen factores adicionales de riesgo aumentado de exacerbaciones.



Biomarkers of Type 2 inflammation may be suppressed by systemic corticosteroid use



EOS=eosinophil; FeNO=fractional exhaled nitric oxide; IgE=immunoglobulin E; IL=interleukin.

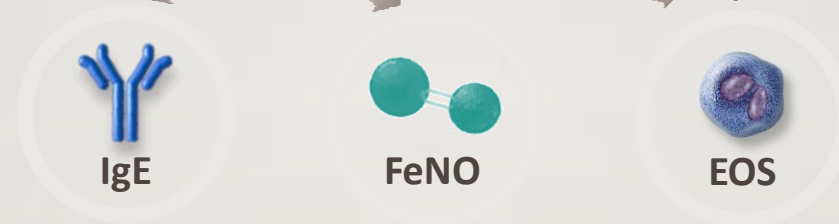
1. Robinson D, et al. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161-175. 2. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. 3. Carr TF, et al. *World Allergy Organ J*. 2016;9:21. 4. Alving K, Malinovschi A. European Respiratory Society Monograph. Lausanne: European Respiratory Society, 2010;1-31. 5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, 2019 update. <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Accessed Nov 01, 2020.

Inflamación Tipo 2 en asma

Citoquinas
Tipo 2

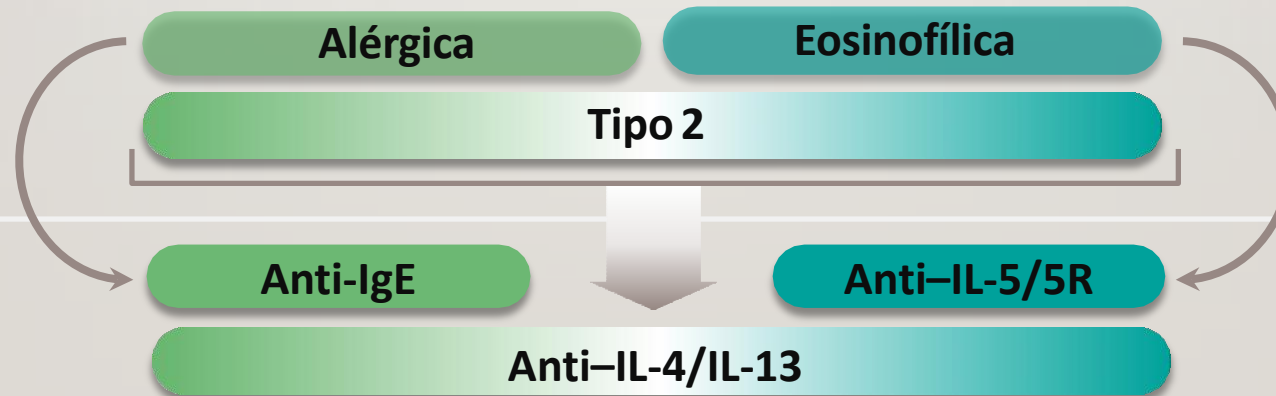


Biomarcadores
Tipo 2



(Clínicamente mediada alérgenos)

Poblaciones
pacientes con asma



Biológicos
específicos Tipo 2



Revisión

Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020

Francisco Javier Álvarez-Gutiérrez^{a,*,1}, Marina Blanco-Aparicio^{b,1}, Vicente Plaza^{c,1}, Carolina Cisneros^{d,2}, Juan Luis García-Rivero^{e,2}, Alicia Padilla^{f,2}, Luis Pérez-de Llano^{g,2}, Miguel Perpiñá^{h,2} y Gregorio Soto-Campos^{i,2}

^a Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^c Servicio de Neumología, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^e Departamento de Neumología, Hospital Comarcal de Laredo, Laredo, Cantabria, España

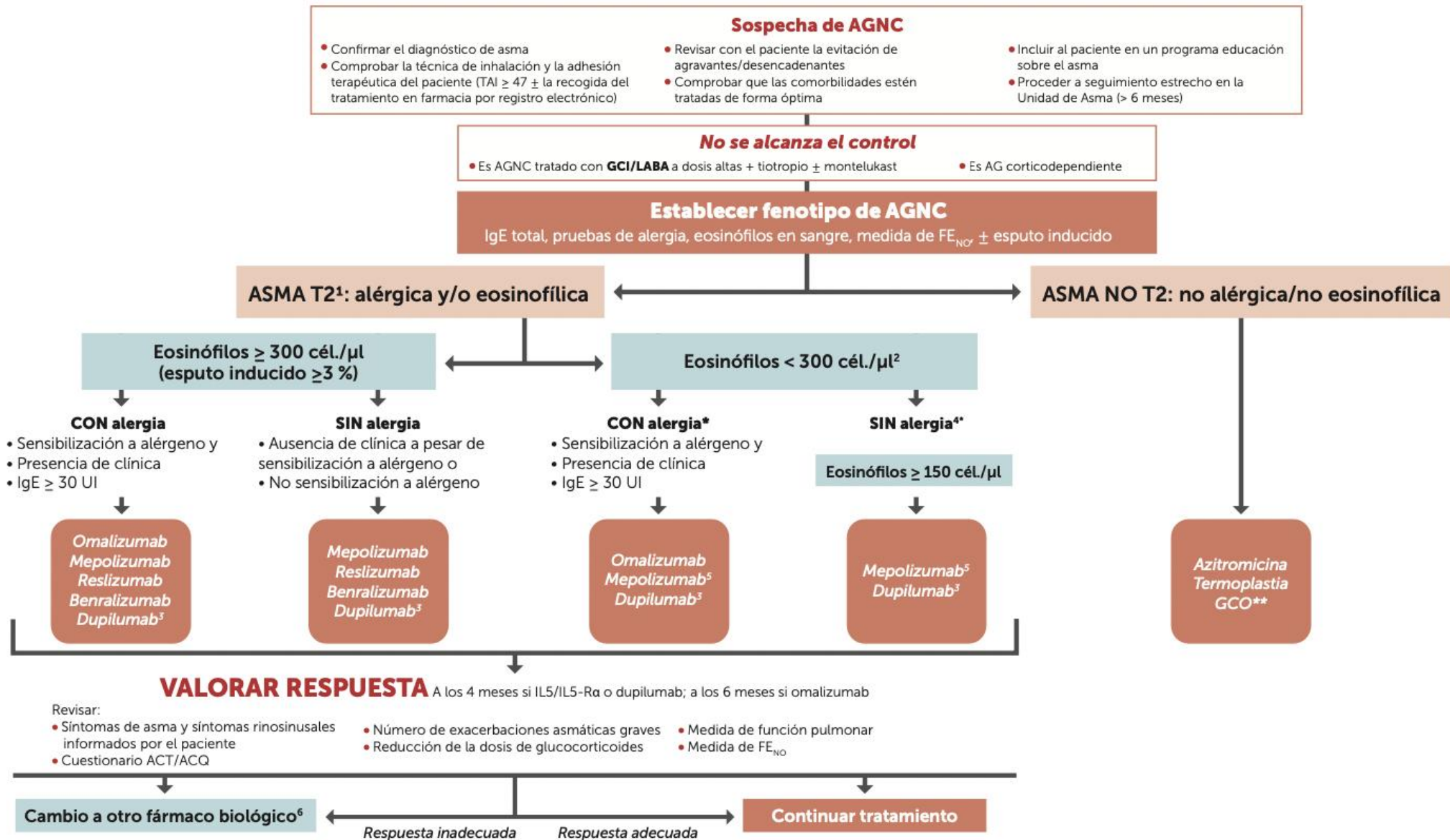
^f Unidad de Neumología, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^h Neumólogo. Doctor en Medicina, Valencia, España

ⁱ UGC de Neumología y Alergia, Hospital General de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España





VALORAR RESPUESTA

Tabla 4

Sugerencias para la evaluación de la respuesta a anticuerpos monoclonales

	Exacerbaciones*	ACT	FEV ₁	Corticoides sistémicos
No respuesta	Igual o aumento	Aumento < 3 puntos	Aumento < 10% y 100 ml	Disminución < 50%
Respuesta parcial	• Reducción < 50% • ≥ 2 exacerbaciones graves en 12 meses	• Aumento < 3 puntos • Puntuación total < 20	• Aumento > 10% y 100 ml • FEV₁ < 80%	• Disminución de dosis > 50% • Sin retirada de GCO
Control	≤ 1 exacerbación grave en 12 meses	Puntuación total ≥ 20	FEV ₁ < 80%	Retirada de GCO
Respuesta completa	Sin exacerbaciones en 12 meses	Puntuación total ≥ 20	FEV ₁ $\geq 80\%$	Retirada de GCO

ACT: *Asthma Control Test*; FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo; GCO: glucocorticoides sistémicos.

* Considerar el número de exacerbaciones previas.

¿QUÉ BIOLÓGICOS TENEMOS DISPONIBLES?

Omalizumab desde 2008



Mepolizumab desde 2016

Reslizumab desde 2017



Benralizumab desde 2019

Omalizumab

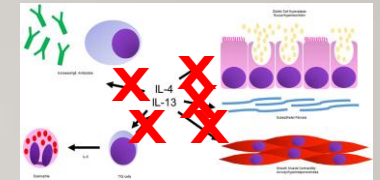
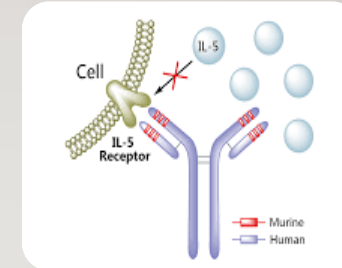
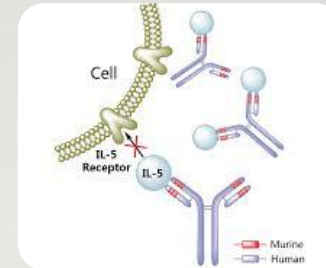
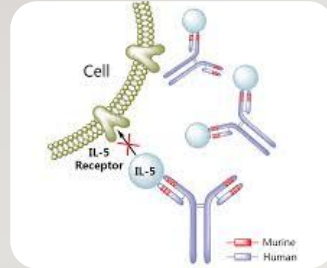
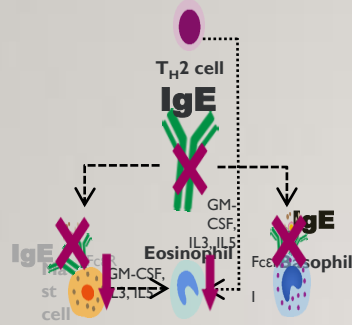
Mepolizumab

Reslizumab

Benralizumab

Dupilumab

Mecanismo de acción



Dosis

Dosis según peso e IgE.
Jeringa precargada SC.

Dosis fija sc
Jeringa
precargada/
pluma

Dosis según peso.
IV

Dosis fija sc
Jeringa
precargada/
pluma

Dosis fija sc
(dosis carga)
Jeringa
precargada/
pluma

Posología

2-4 semanas

4 semanas

4 semanas

8 semanas

2 semanas

Edad de indicación

≥ 6 años

≥ 6 años

≥ 18 años

≥ 18 años

≥ 12 años

Criterios

IgE ≥ 30

Eos ≥ 150

Eos ≥ 400

Eos ≥ 300
150 si CO

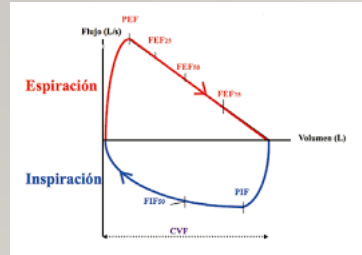
Eos ≥ 300
FENO > 25

Tabla 7.5. Biológicos aprobados en el tratamiento del AGNC y sus características

Biológico (AGNC)	Aprobación: IPT España	Mecanismo de acción	Evidencias	Efectos adversos ("frecuentes" según ficha técnica)	Administración
<i>Omalizumab</i>	> 6 años con asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos perennes con IgE entre 30-1500 UI/ml y con FEV ₁ < 80 %	Se une a la IgE circulante impidiendo la unión al receptor de alta y baja afinidad (FcεR1) para la IgE	Reducción de exacerbaciones del 34 %, pero no mejoría en síntomas, CVRS y función pulmonar en ECA. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, dolor en abdomen superior	75-600 mg vía SC c/2-4 semanas según peso e IgE Posible en domicilio
<i>Mepolizumab</i>	≥ 6 años con asma eosinofílica refractaria con Eos ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Bloquea la IL-5 impidiendo su unión al receptor	Reducción de exacerbaciones graves del 53 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en ECA. Reduce dosis de GCO de mantenimiento Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, faringitis, pirexia, dolor en abdomen superior, eczema, dolor de espalda, reacciones de hipersensibilidad	6-11 años: 40 mg c/4 semanas ≥ 12 años: 100 mg c/4 semanas Posible en domicilio
<i>Reslizumab</i>	> 18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas mas otro controlador con Eo ≥ 500 o entre 400-500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une al mismo dominio que el receptor de la IL-5 impidiendo la unión	Reducción de exacerbaciones en pacientes con ≥ 400 Eo y ≥ 1 exacerbaciones en el año anterior del 54 %	Elevación de CPK en sangre	3 mg/kg vía IV c/4 semanas En hospital de día
<i>Benralizumab</i>	> 18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas más LABA con Eo ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une a la Fα del receptor de IL-5 inhibiendo su activación. Induce la eliminación directa (por citotoxicidad mediada por Ac.) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK	Reducción de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 300 Eo y ≥ 3 exacerbaciones en el año anterior del 57 %; y mejorías en la función pulmonar y en la reducción de las dosis de GCO	Reacciones en el lugar de inyección, faringitis, cefalea, reacciones de hipersensibilidad.	30 mg vía SC c/8 semanas (con las 3 primeras dosis separadas por un mes) Posible en domicilio
<i>Dupilumab</i>	(Pendiente en España IPT) > 12 años con asma grave con marcadores T2 (Eos ≥ 300 o FENO ≥ 25 ppb) o corticodependiente.	Bloquea la subunidad α del receptor de la IL-4 (efecto anti IL-4 e IL-13)	Reducción de exacerbaciones graves del 50 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en EAC. Reduce dosis de GCO de mantenimiento. Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, eosinofilia en sangre transitoria (4-13 %)	Dosis inicial 400 mg seguido de: 200 mg vía SC c/ 2 semanas (asma grave eosinofílica/T2) 300 mg en corticodependiente o con dermatitis atópica asociada Posible en domicilio

IPT: informe de posicionamiento terapéutico; SC: subcutánea. IV: intravenosa; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Eo: eosinófilo; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista β₂ adrenérgico de acción larga; IgE: inmunoglobulina E; GCO: glucocorticoide oral; CPK: creatinofosfocinasa.

Omalizumab Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab



Real-World Effectiveness and the Characteristics of a “Super-Responder” to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma

Joanne E. Kavanagh, MBChB; Grainne d’Ancona, MSc; Maria Elstad, MSc; Linda Green, BSc; Mariana Fernandes, BSc; Louise Thomson, BSc; Cris Roxas, MSc; Jaideep Dhariwal, PhD; Alexandra M. Nanzer, PhD; Brian D. Kent, MD; and David J. Jackson, PhD



Tener poliposis nasal, IMC más bajo, puntuación más baja en ACQ6 y menos dosis de corticoides basalmente, se asociaban con respondedor y super respondedor

TABLE 2] One-Year Outcomes

Outcome	Baseline	1 y	P Value
All (n = 99)			
Annual exacerbation rate, mean ± SD	4.04 ± 2.7	1.86 ± 2.17	< .001
ACQ-6, mean ± SD	2.73 ± 1.27	2.20 ± 1.42	< .001
Mini-AQLQ, mean ± SD	4.05 ± 1.34	4.91 ± 1.54	< .001
Postbronchodilator FEV ₁ (L), mean ± SD	1.85 ± 0.72	1.82 ± 0.72	.551
Postbronchodilator FEV ₁ (% predicted, mean ± SD)	64.74 ± 21.32	63.21 ± 21.55	.438
Blood eosinophil count (×10 ⁹), median (interquartile range)	0.2 (0.1 to 0.4)	0.1 (0 to 0.1)	< .001
FENO (ppb), median (interquartile range)	43.0 (27 to 73)	41 (2 to 66)	.781
Responder rate, ^a No. (%)	n/a	72 (72.7)	n/a
Super responder rate, ^b No. (%)	n/a	28 (28.3)	n/a
SEA			
No mOCS (n = 31)			
Annual exacerbation rate, mean ± SD	5.5 ± 1.87	2.35 ± 2.79	< .001
ACQ-6, mean ± SD	2.51 ± 1.07	2.05 ± 1.40	.009
Mini-AQLQ, mean ± SD	4.15 ± 1.22	5.04 ± 1.67	.023
Postbronchodilator FEV ₁ (L), mean ± SD	1.98 ± 0.68	2.00 ± 0.68	.742
Postbronchodilator FEV ₁ (% predicted), mean ± SD	66.0 ± 19.4	66.7 ± 19.1	.764
Blood eosinophil count (×10 ⁹)	0.4 (0.2 to 0.6)	0.1 (0 to 0.1)	< .001
FENO (ppb)	44 (31 to 66)	38 (21 to 6)	.122
Responder rate ^a	n/a	20 (64.%)	n/a
Super responder rate ^b	n/a	9 (29.0%)	n/a
mOCS (n=68)			
Annual exacerbation rate, mean ± SD	3.13 ± 2.3	1.75 ± 1.80	.004
OCS dose (prednisolone, mg/day)	10 (10 to 1)	0 (0 to 10)	< .001
ACQ-6, mean ± SD	2.83 ± 1.35	2.26 ± 1.42	.001
Mini-AQLQ, mean ± SD	3.86 ± 1.34	4.84 ± 1.47	< .001
Postbronchodilator FEV ₁ (L), mean ± SD	1.79 ± 0.72	1.75 ± 0.74	.245
Postbronchodilator FEV ₁ (% predicted), mean ± SD	64.14 ± 22.3	61.6 ± 22.6	.249
Blood eosinophil count (×10 ⁹)	0.1 (0 to 0.3)	0.1 (0 to 0.1)	< .001
FENO (ppb)	42.43 (26 to 74.5)	41 (27.2 to 67.5)	.446
Responder rate ^a	n/a	1 (7.0)	n/a
Super responder rate ^b	n/a	19 (27.9)	n/a

Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma



Joanne E. Kavanagh, MBChB; Andrew P. Hearn, MBBS; Jaideep Dhariwal, PhD; Gráinne d'Ancona, MSc; Abdel Douiri, PhD; Cris Roxas, MSc; Mariana Fernandes, MSc; Linda Green, MSc; Louise Thomson, MSc; Alexandra M. Nanzer, PhD; Brian D. Kent, MD; and David J. Jackson, PhD

TABLE 2] One-Year Outcomes (N = 130)

Outcome	Baseline	48 Weeks	P Value
Annual exacerbation rate	4.92 ± 3.35	1.34 ± 1.71	< .001
OCS dose, prednisolone, n = 74, mg/d	10 (5-20)	0 (0-5)	< .001
ACQ6 score	2.90 ± 1.39	2.15 ± 1.41	< .001
mQLQ score	3.46 ± 1.49	4.35 ± 1.51	< .001
FEV ₁ after bronchodilator, L	1.76 ± 0.69	1.90 ± 0.70	< .001
FEV ₁ after bronchodilator, % predicted	63.8 ± 20.6	69.4 ± 21.9	< .001
Blood eosinophil count, cells × 10 ⁹ /L	0.2 (0.1-0.4)	0.0 (0.0-0.0)	< .001
FENO, ppb	45 (26-78)	38 (23-71)	.135
Responder rate ^a	N/A	112 ± 86.2	N/A
Super-responder rate ^b	N/A	51 ± 39.2	N/A

Drugs (2021) 81:1763–1774

<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01597-9>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study

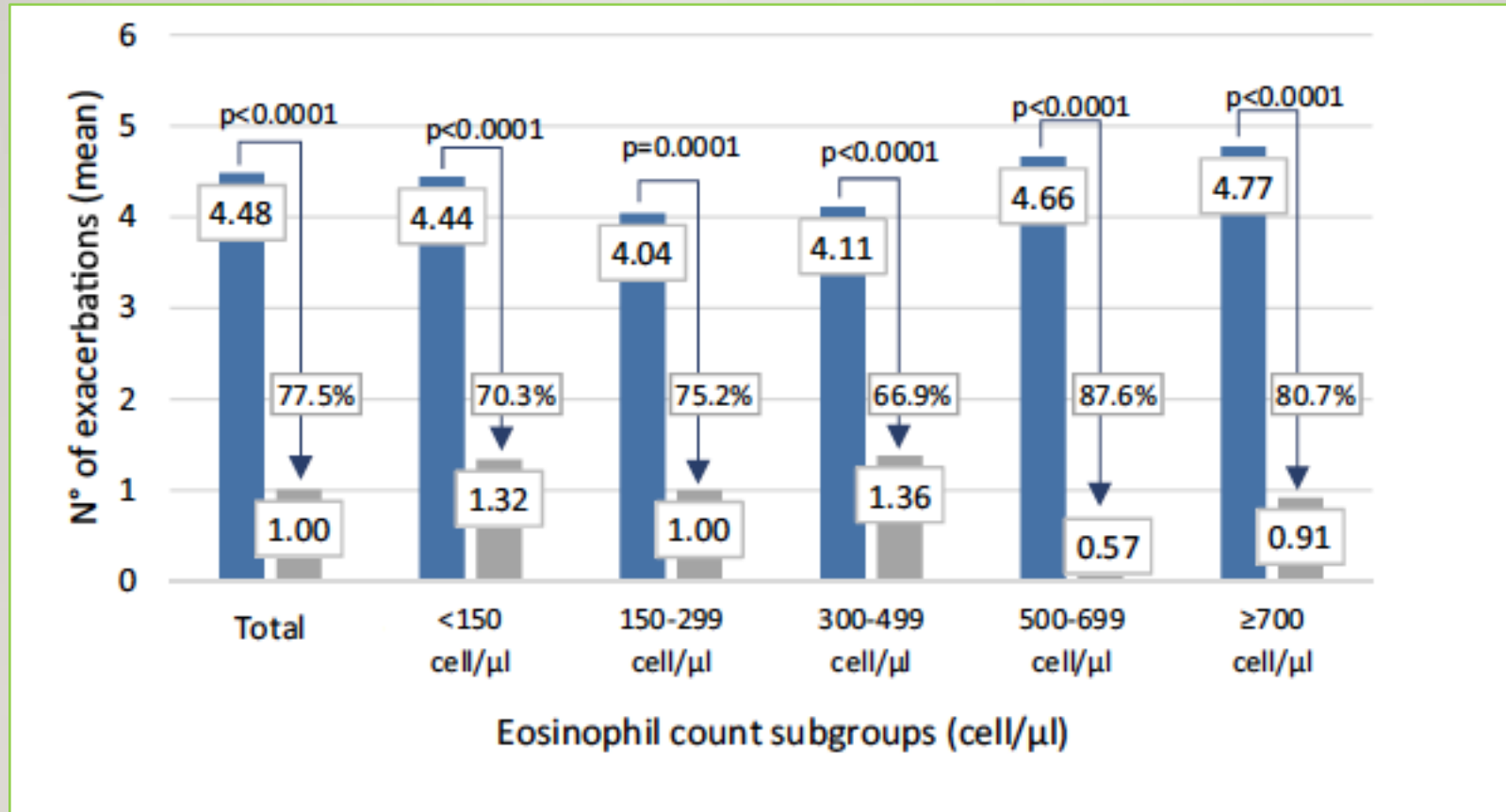
Christian Domingo Ribas^{1,2}  · Teresa Carrillo Díaz^{3,4} · Marina Blanco Aparicio⁵ · Eva Martínez Moragón⁶ · David Banas Conejero⁷ · M. Guadalupe Sánchez Herrero⁷ on behalf of the REDES Study Group

Accepted: 20 August 2021 / Published online: 29 September 2021

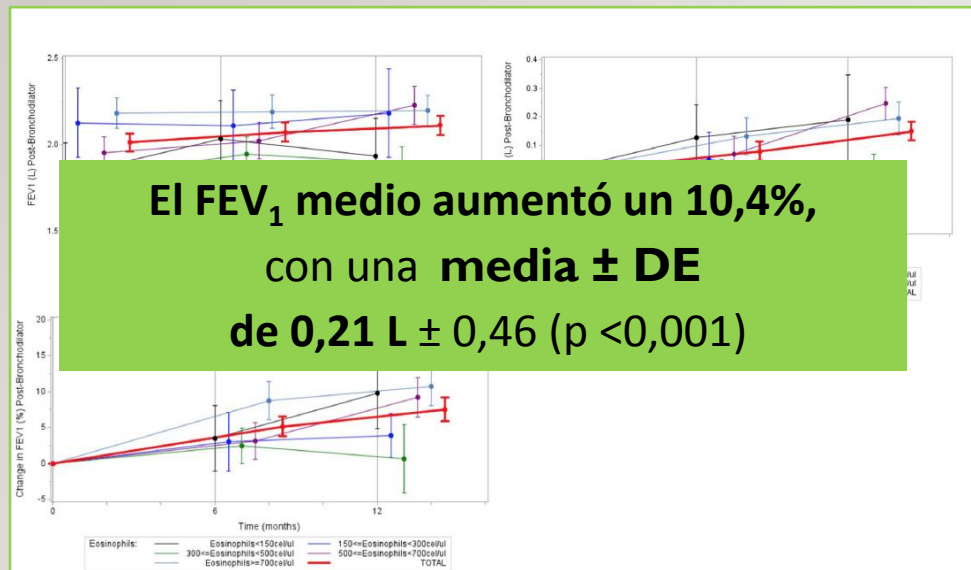
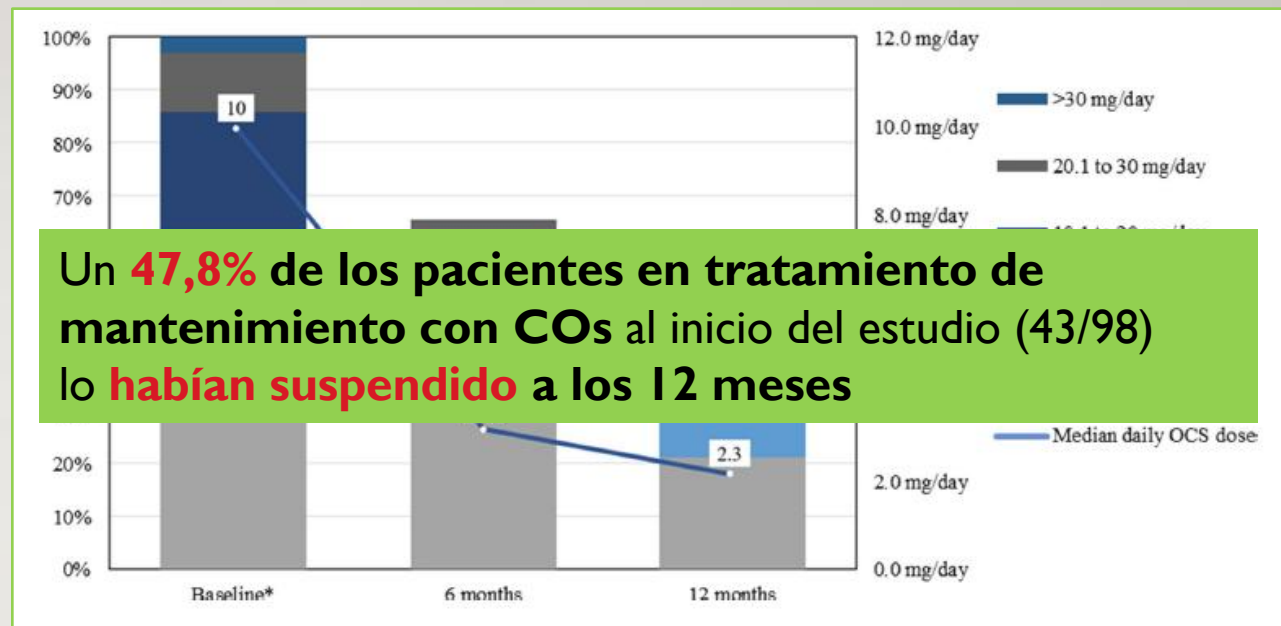
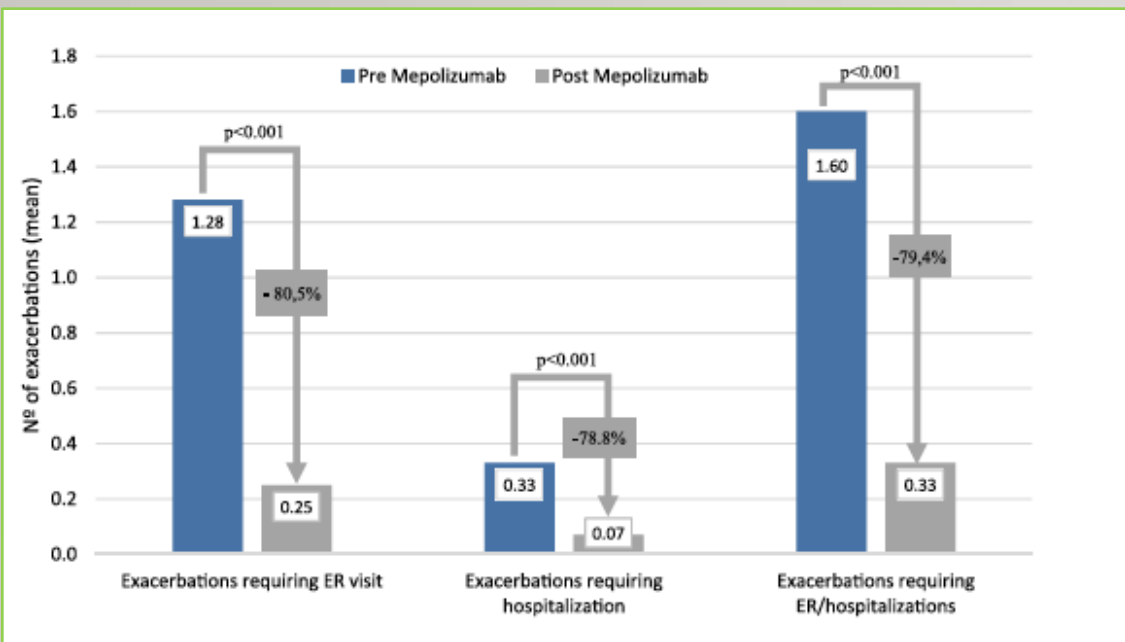
© The Author(s) 2021, corrected publication 2021

N= 318

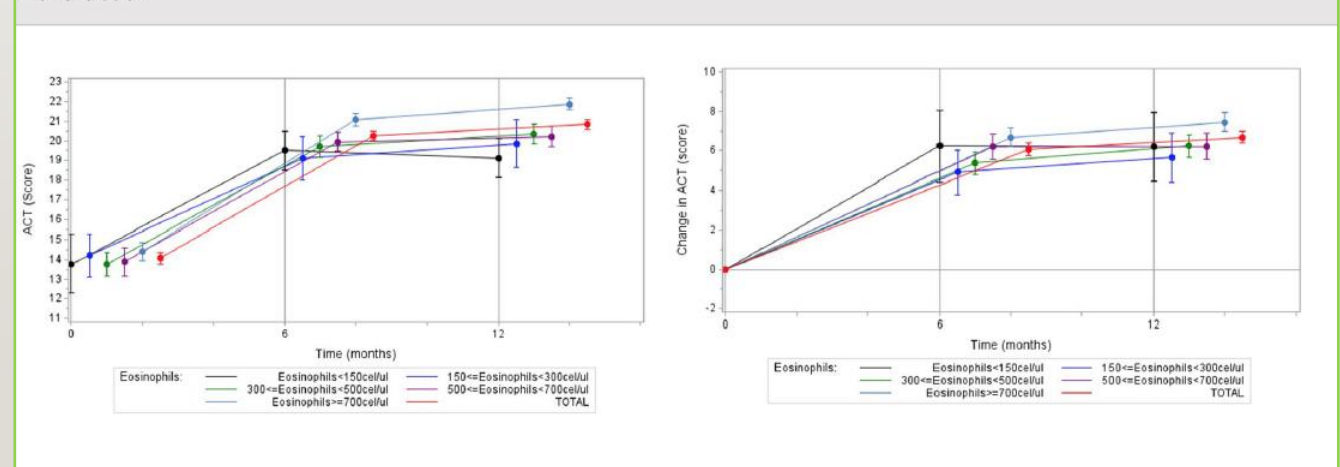
Nº medio de exacerbaciones en función del recuento basal de eosinófilos en sangre



Todos los pacientes redujeron el número medio de exacerbaciones, con independencia del recuento basal de eosinófilos.



ACT evolution



RESEARCH

Open Access

Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma



A. Padilla-Galo^{1*}, A. J. García-Ruiz², R. Ch. Levy Abitbol³, C. Oliveira^{4,5}, F. Rivas-Ruiz⁶, N. García-Agua Soler², M. Pérez Morales¹, B. Valencia Azcona¹, B. Tortajada-Goitia⁷, I. Moya-Carmona⁸ and A. Levy-Naon⁹

N= 44

Table 4 Clinical, functional, and laboratory data at baseline and at 3, 6, and 12 months of treatment

Variables		p*
ACT, mean (SD)	➤ 93% controlados al año	< 0.001
Controlled asthma (ACT ≥ 20), n (%)	➤ Reducción del 83% en la asistencia a urgencias	< 0.001
Number of ED visits in the previous year, mean (SD)	➤ Reducción del 88% en las exacerbaciones graves	< 0.001
Number of severe exacerbations in the previous year, mean (SD)	➤ Reducción del 79,8% en la dosis de prednisona (o equivalentes)	< 0.001
Corticosteroid-dependent, n (%)	➤ Reducción del 55,6% en el número de corticodependientes	< 0.001
Inhaled budesonide (or equivalent) dose, µg/day, mean (SD)	➤ Reducción del 82,8% en el número de ciclos de corticoides sistémicos.	< 0.001
Oral prednisone dose, mg/day, mean (SD)	➤ El 65,9% cero visitas a urgencias	< 0.001
Number of courses of OCS (previous year), mean (SD)	➤ 47,7% consumieron cero corticoides sistémicos (tanto como cursos de corticosteroides como terapia de mantenimiento).	< 0.001
FEV ₁ mL, mean (SD)		< 0.001
FEV ₁ %, mean (SD)		< 0.001
Blood eosinophil count, cells/µL, mean (SD)		< 0.001



Increased mortality in patients with corticosteroid-dependent asthma: a nationwide population-based study

Hyun Lee¹, Jiin Ryu², Eunwoo Nam², Sung Jun Chung¹, Yoomi Yeo¹, Dong Won Park¹, Tai Sun Park¹, Ji-Yong Moon¹, Tae-Hyung Kim ¹, Jang Won Sohn¹, Ho Joo Yoon¹ and Sang-Heon Kim ¹

TABLE 2 Effects of systemic corticosteroid (CS) dose on overall mortality, emergency department (ED) visits and hospitalisations

	All-cause mortality HR (95% CI)	Annual ED visits		Annual hospitalisations	
		All-cause HR (95% CI)	Asthma-related HR (95% CI)	All-cause HR (95% CI)	Asthma-related HR (95% CI)
All patients					
CS-independent asthma	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
CS-dependent asthma					
Low dose	1.84 (1.69–2.00)	1.26 (1.17–1.37)	3.12 (2.64–3.69)	1.54 (1.44–1.64)	2.48 (2.28–2.70)
High dose	2.56 (2.35–2.80)	1.43 (1.32–1.55)	3.61 (3.06–4.25)	1.78 (1.67–1.91)	3.24 (2.97–3.53)
Overall	2.17 (2.04–2.31)	1.34 (1.27–1.42)	3.37 (2.99–3.78)	1.65 (1.58–1.73)	2.84 (2.67–3.01)

ORIGINAL ARTICLE

Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma A Delphi Study

Carey M. Suehs¹, Andrew Menzies-Gow², David Price^{3,4}, Eugene R. Bleecker⁵, Giorgio Walter Canonica⁶, Mark Gurnell^{7,8}, and Arnaud Bourdin^{1,9}; on behalf of the Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel

¹Département des Maladies Respiratoires and ⁹PhyMedExp, Université de Montpellier, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, Montpellier, France; ²Royal Brompton and Harefield National Health Service Foundation Trust, London, United Kingdom; ³Observational and Pragmatic Research Institute, Singapore; ⁴Division of Applied Health Sciences, Centre of Academic Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom; ⁵Department of Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona; ⁶Personalized Medicine, Asthma and Allergy Center, Humanitas University and IRCCS Research Hospital, Milan, Italy; and ⁷Wellcome Trust–Medical Research Council Institute of Metabolic Science and ⁸Cambridge National Institute for Health Research Biomedical Research Centre, University of Cambridge and Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom

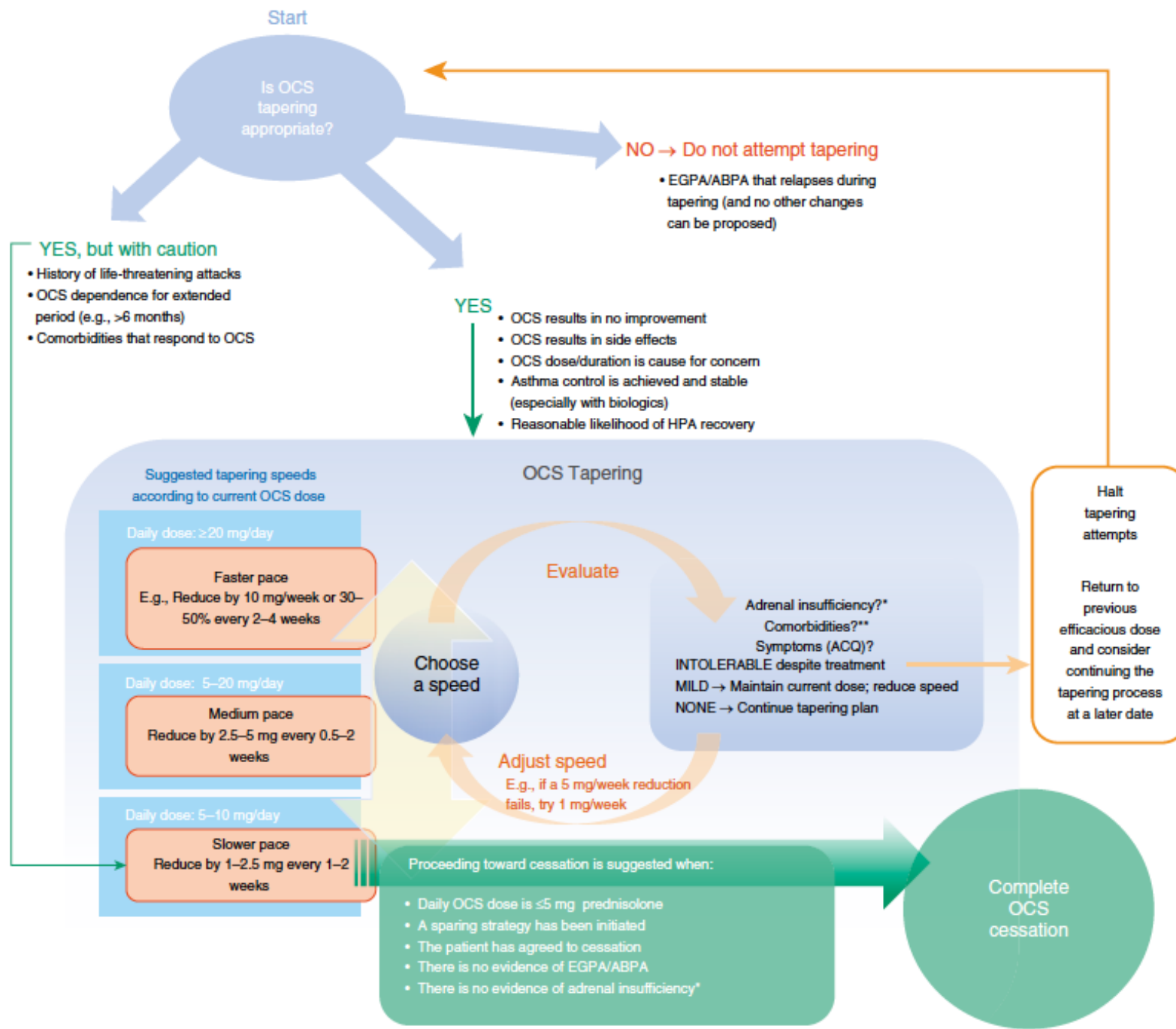
ORCID IDs: 0000-0002-2175-3496 (C.M.S.); 0000-0001-9707-4986 (A.M.-G.); 0000-0002-9728-9992 (D.P.); 0000-0002-4767-3494 (E.R.B.); 0000-0001-8467-2557 (G.W.C.); 0000-0001-5745-6832 (M.G.); 0000-0002-4645-5209 (A.B.).

Table 3. Consensus Statements Concerning Development of an OCS-Tapering Algorithm

Positive Consensus	Controversial
• The initial tapering of high OCS doses (e.g., >20 mg/d) can proceed at a faster pace (e.g., –10 mg/wk or 30–50% reductions every 2–4 wk). • OCS tapering should be gradual, with 2.5- to 5-mg steps every 0.5–2 wk until an agreed-on threshold is achieved (e.g., 5–10 mg/d), and should then proceed at a slower pace (1–2.5 mg every 1–2 wk). • When a reduction in the OCS dose by 5 mg/wk fails, a slower and lower dose reduction of 1 mg/wk should be attempted. • If mild symptoms occur, maintain the current dosage; they are likely to resolve as endogenous-axis recovery occurs. • If intolerable symptoms occur, return to the previous (efficacious) dose and then later consider reattempting tapering at a slower pace.	• In general, the speed of tapering should not exceed a reduction of 5 mg/wk. • OCS tapering should incorporate every-other-day OCS reductions (especially before discontinuation) to allow recovery of the endogenous axis. • OCS tapering should be gradual by reducing the OCS dose by 30–50% every 2–4 wk.

Table 4. Minimal Checklist for Adverse-Effect Screening

Positive Consensus	Controversial
• Growth (pediatric population) • Glycemic control • Bone density • Blood pressure • Cataracts and glaucoma • Weight change • Fracture risk score (e.g., FRAX)	• Cardiovascular risk score • Lipid panel • Fluid retention



Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study



Andrew Menzies-Gow, Mark Gurnell, Liam G Heaney, Jonathan Corren, Elisabeth H Bel, Jorge Maspero, Timothy Harrison, David J Jackson, David Price, Njira Lugogo, James Kreindler, Annie Burden, Alex de Giorgio-Miller, Kelly Padilla, Ubaldo J Martin, Esther Garcia Gil

Lancet Respir Med 2021

Published Online

October 4, 2021

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00352-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00352-0)

ESTUDIO PONENTE: OBJETIVO

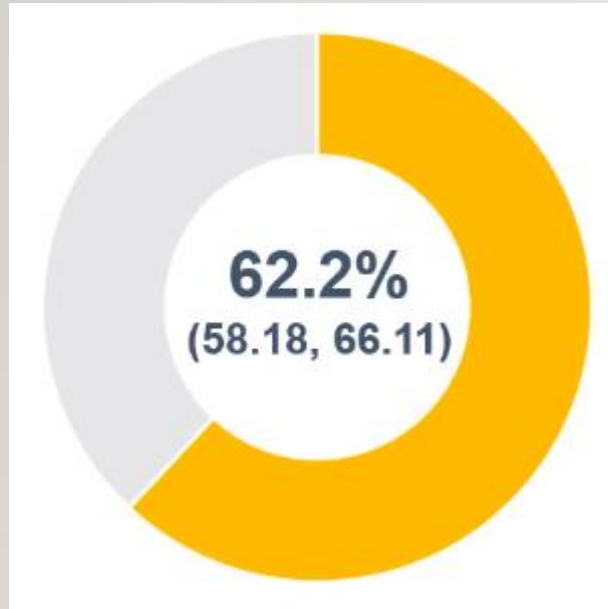
Evaluar el potencial para reducir el uso de OCS de mantenimiento mientras se mantiene el control del asma y se manejan los signos y síntomas de insuficiencia adrenal (IA) en pacientes asma grave eosinofílica dependientes de OCS que reciben benralizumab 30 mg SC

IA- Insuficiencia Adrenal; OCS- corticoides orales

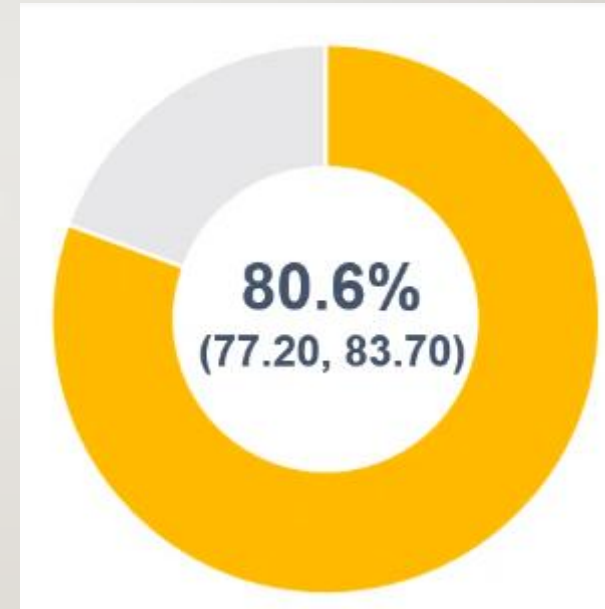
N= 598

REDUCCIÓN DE COs

Retirada completa de los COs*



Retirada completa o dosis diaria de COs ≤ 5 mg por IA (que imposibilita reducir más los COs) *

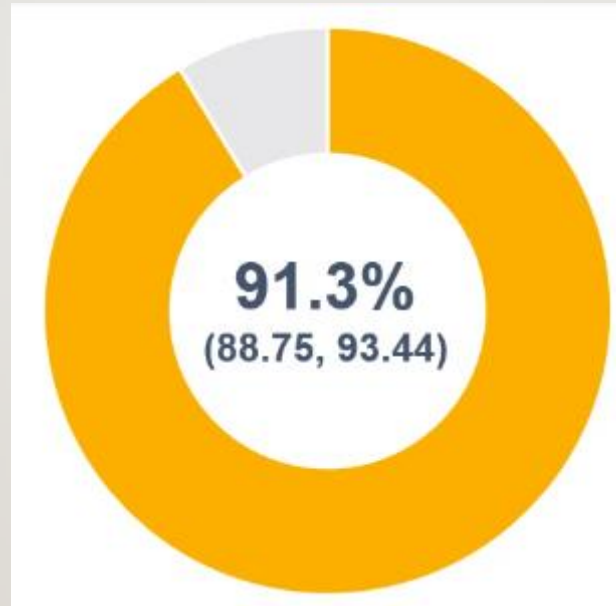


*Mantenido durante al menos 4 semanas sin empeoramiento del asma

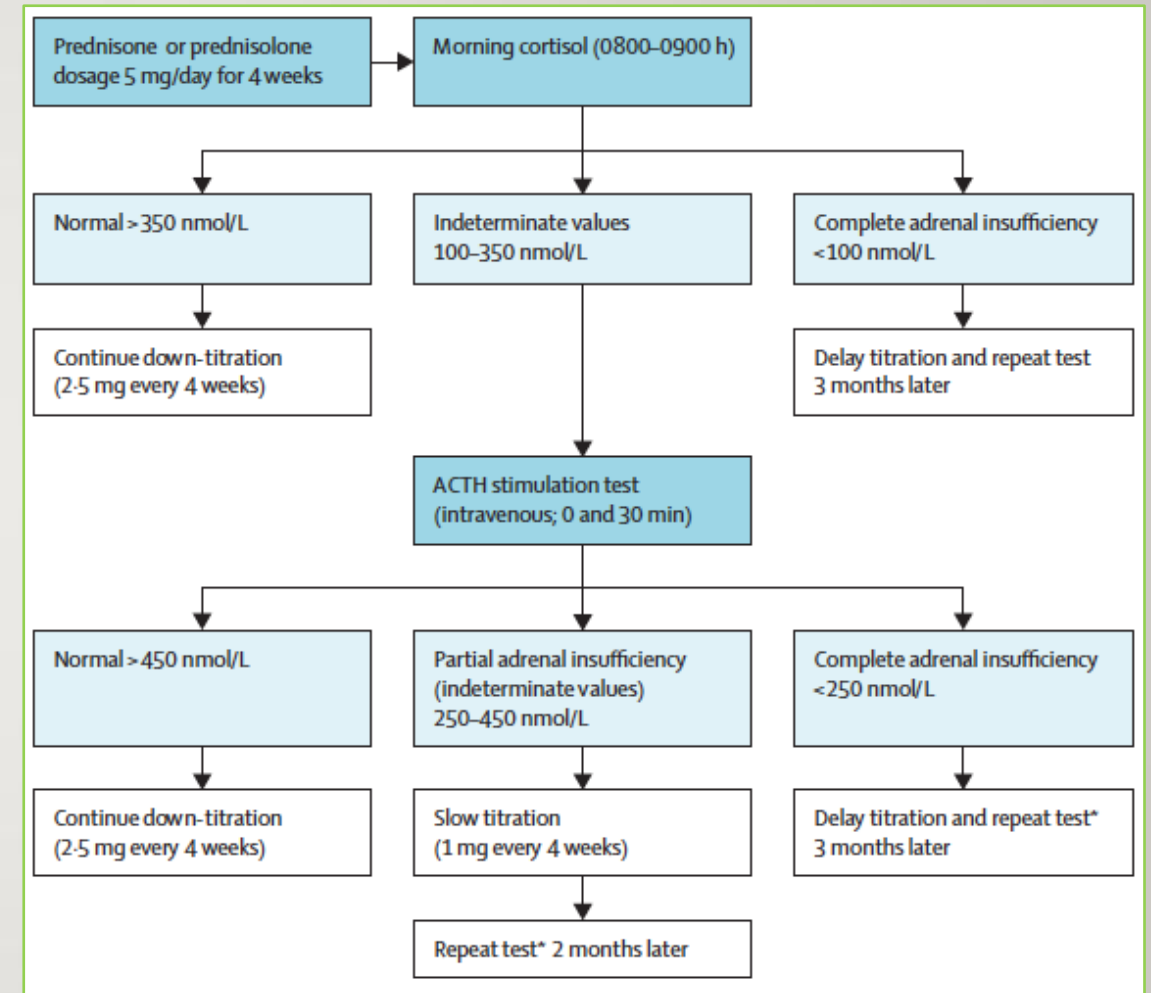
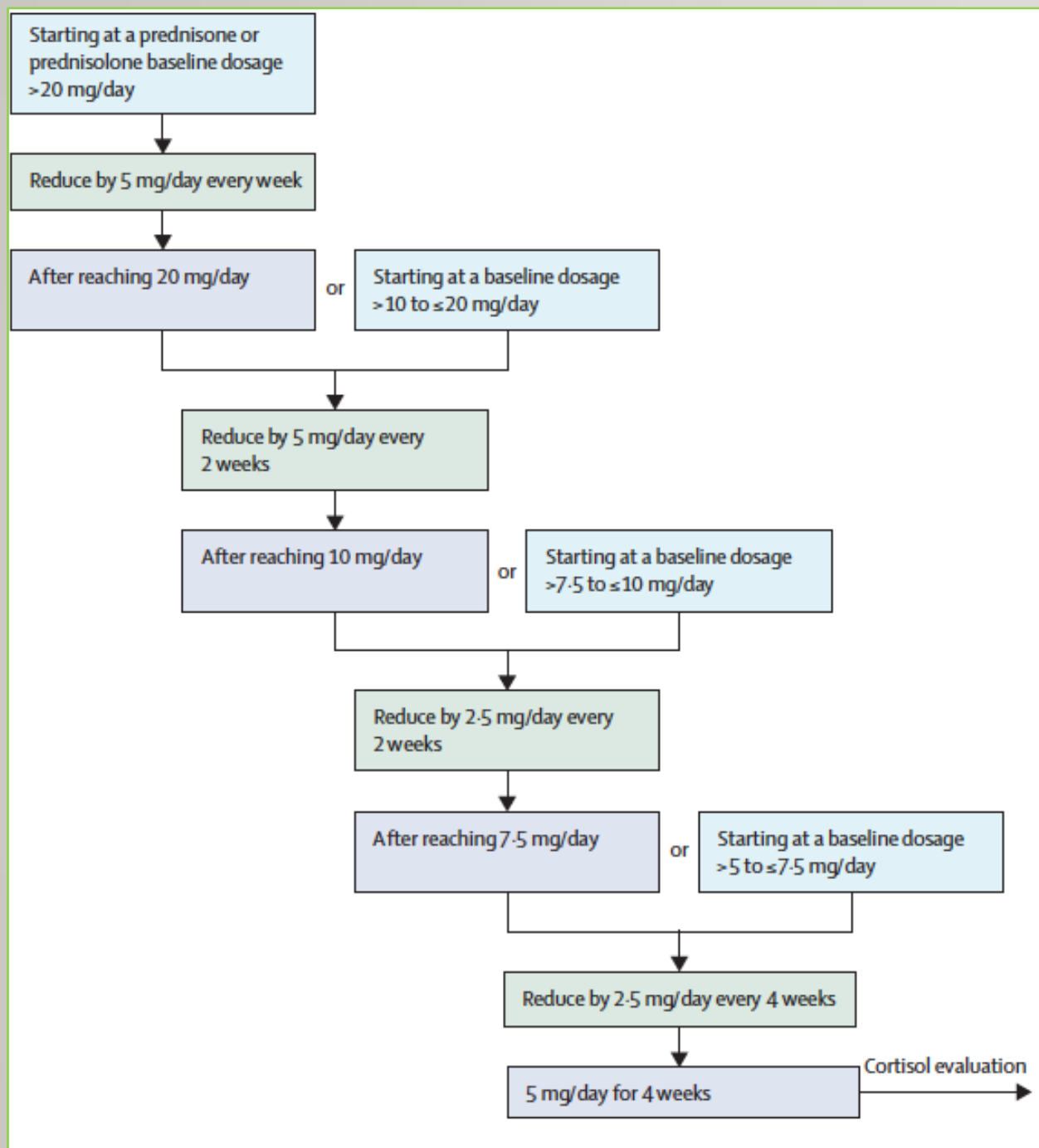
IA-Insuficiencia adrenal

DOSIS DE COs AL FINAL DE LA FASE DE REDUCCIÓN

Dosis diaria de COs ≤ 5 mg*



*Mantenido durante al menos 4 semanas sin empeoramiento del asma

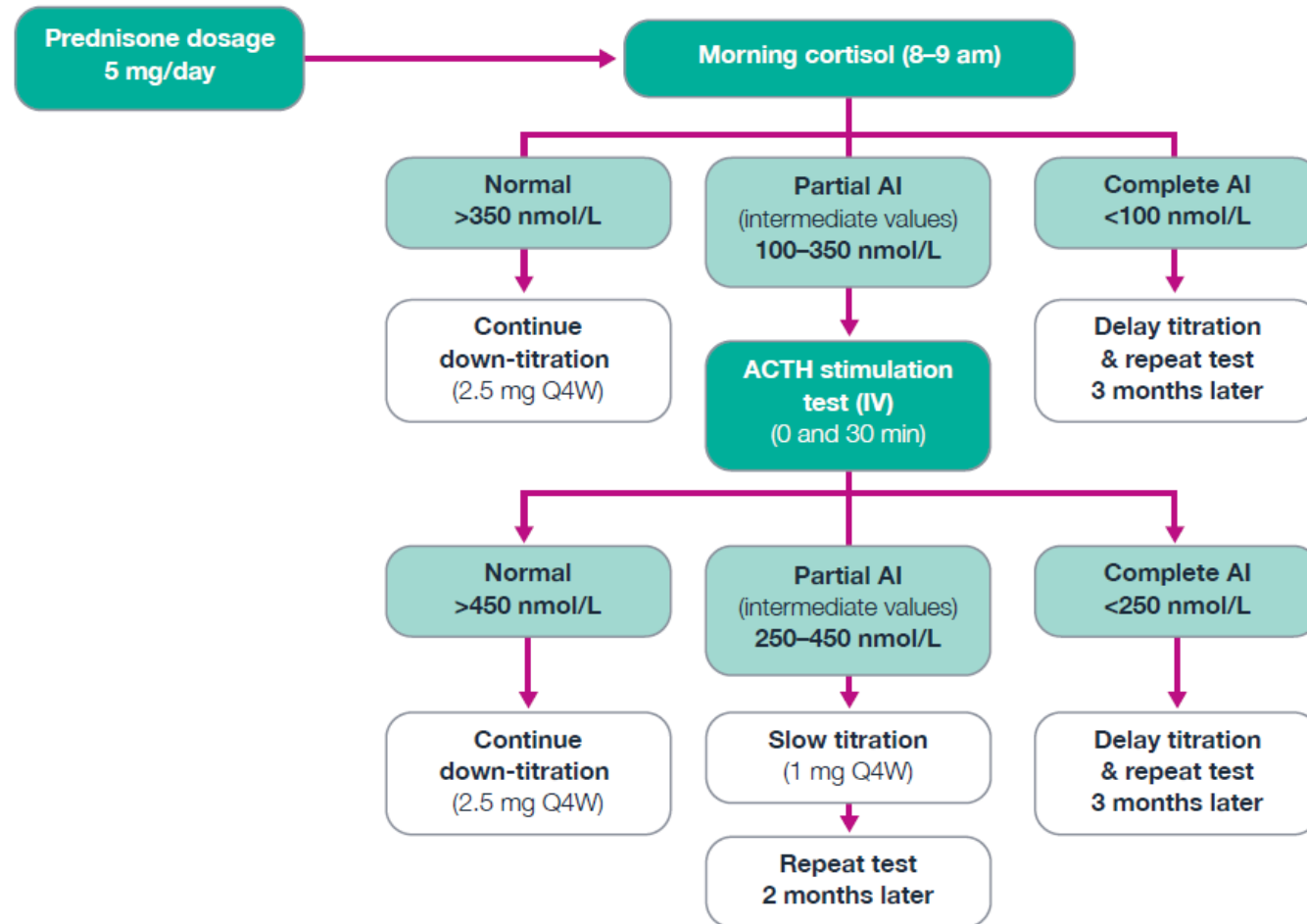


ESQUEMA DE TITULACIÓN DESCENDENTE DE OCS

Baseline prednisone dosage	OCS down-titration schema, until reaching 5 mg/day without asthma deterioration OCS reduction until reaching a prednisone dosage of...				Rescue down-titration after recovering from asthma exacerbation or deterioration OCS reduction until reaching a prednisone dosage of...	
	20 mg/day	10 mg/day	7.5 mg/day	5 mg/day	10 mg/day	5 mg/day
>20 mg/day	5 mg/day Q1W	5 mg/day Q2W	2.5 mg/day Q2W	2.5 mg/day Q4W	5 mg/day Q4W	2.5 mg/day Q4W
>10–≤20 mg/day		5 mg/day Q2W	2.5 mg/day Q2W	2.5 mg/day Q4W	5 mg/day Q4W	2.5 mg/day Q4W
>7.5–≤10 mg/day			2.5 mg/day Q2W	2.5 mg/day Q4W		
>5–≤10 mg/day						2.5 mg/day Q4W
>5–≤7.5 mg/day				2.5 mg/day Q4W		

OCS, oral corticosteroids; Q1W, every week; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks.

ANÁLISIS DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL



ACTH, adrenocorticotrophic hormone; AI, adrenal insufficiency; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks.

If there are some signs/symptoms of AI, regardless of cortisol concentrations, physicians are allowed to reduce OCS more slowly (1 mg/Q4W).



Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling

*Grzegorz Kardas, Piotr Kuna and Michał Panek**

Clinic of Internal Medicine, Asthma and Allergy, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

TABLE 2 | Summary on biologic therapies for the treatment of severe asthma and with their clinical effects and confirmed effects on AR.

	Drug	Form	Target	Biological effects	Clinical effects	Effects on airway remodeling	Other fda-approved indications
FDA—approved monoclonal antibodies for treatment of moderate-to-severe asthma	Omalizumab	Humanized IgG1/k, monoclonal antibody	IgE	- o ↓ circulating total IgE - o Down-regulation of FcεR1 receptors on basophils, mast cells, and dendritic cells	- o Improvement of lung function (FEV1) - o Improvement of quality of life (AQLQ) - o Improvement of asthma control (ACT) - o ↓ oral and inhaled corticosteroid use - o Reduction in exacerbation and hospitalization frequency (59)	- o Reduction of production of TNF-α, TGFβ and IL-4 in bronchial epithelial cells (72) - o Prevention of ASM cell remodeling <i>in vitro</i> (73) - o Reduction of airway wall thickness in computed tomography (74, 75)	o Chronic idiopathic urticaria
	Mepolizumab	Humanized IgG1/k, monoclonal antibody	IL-5	- o Blockage of IL-5/IL-5R binding on eosinophils - o ↓ blood eosinophils - o ↓ sputum eosinophils	- o Reduction in exacerbation frequency vs placebo - o Improvement in AQLQ vs placebo - o No significant effect on FEV1, PEF, PC₂₀ (76)	- o Reduction of airway remodeling markers (tenascin, lumican, and procollagen III) and airway eosinophils expressing TGFβ1 in bronchial reticular basement membrane and reduction of TGFβ1 in bronchioalveolar lavage after mepolizumab treatment (77) - o Reduction of AR observed in computed tomography (78)	NA
	Benralizumab	Humanized IgG1/k, monoclonal antibody	IL-5 Receptor alpha subunit (IL-5Rα)	o ↓ eosinophils and basophils via antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)	- o Reduction in exacerbation frequency - o No significant effect on FEV1 - o Mixed data on quality of life and asthma symptom scores (79)	o Decrease in airway smooth muscle mass (predicted using computational modeling approach) (80)	NA
	Dupilumab	human IgG4 monoclonal antibody	IL-4 Receptor alpha subunit (IL-4Rα)	- o Blockage of IL-4/IL-4Rα binding - o Blockage of IL-13/IL-4Rα binding	o Reduced rate of severe asthma exacerbations and improved lung function (FEV1), asthma control and quality of life (81, 82)	o Studies on <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> effects of dupilumab on airway remodeling are currently non-available	- o Eczema - o Moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents - o Chronic rhinosinusitis with nasal polyps
	Reslizumab	humanized IgG4/k mAb	IL-5	- o Blockage of IL-5/IL-5R binding - o ↓ circulating eosinophils - o ↓ sputum eosinophils	o Reduced exacerbations, improved FEV1, forced vital capacity, the 7-item Asthma Control Questionnaire (83)	o Studies on <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> effects of reslizumab on airway remodeling are currently non-available	NA
Drugs investigated (currently or previously) in severe asthma treatment	Secukinumab	human IgG1k monoclonal antibody	IL-17A	o Blockage of IL17A -, -17F -, -17A/F heterodimer -, and -17E-(IL-25)/IL-17RA binding	NA	o Studies on <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> effects of secukinumab on airway remodeling are currently non-available	- o Plaque psoriasis - o Psoriatic arthritis - o Ankylosing spondylitis - o Discontinued in asthma
	Brodalumab	human, IgG2 monoclonal antibody	IL-17 receptor A (IL-17RA)	o Blockage of IL17A -, -17F -, -17A/F heterodimer -, and -17E-(IL-25) /IL-17RA binding	o No significant improvement in lung function (FEV1) and asthma control in subjects with inadequately controlled moderate to severe asthma (84)	o Studies on <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> effects of brodalumab on airway remodeling are currently non-available	Plaque psoriasis
	Tralokinumab	Human IgG4 monoclonal antibody	IL-13	- o Blockage of IL-13/IL-13Rα1 - o Blockage of IL-13/IL-13Rα2 binding	- o Inconsistent effects on annualized asthma exacerbation rate (85)—development of tralokinumab in severe asthma was discontinued by the producer after this study (86) - o No significant improvement of lung function (FEV1) (87)	- o No significant effect on bronchial eosinophilic count - o No significant reduction of airway remodeling in bronchial biopsy features—Airway smooth muscle area, RBM thickness, collagen type IV, periostin, TGFβ and other (87)	- o None available (possibly in atopic dermatitis in the future) (88) - o Discontinued in asthma
	Secukinumab	Humanized IgG4 monoclonal antibody	IL-13	- o Blockage of IL-13/IL-13Rα1 - o Blockage of IL-13/IL-13Rα2 binding	- o Decrease in asthma exacerbations incidence - o Improved lung function (FEV1%) (89)	o Greater clinical effects (decrease in exacerbation rate and improvement in lung function) in patients with high serum periostin levels – a protein contributing to airway remodeling (90)	- o None available (possibly in atopic dermatitis in the future)(91) - o Discontinued in asthma
	Tezepelumab (AMG 157)	human, IgG2 monoclonal antibody	TSLP	o Blockage of TSLP/TSLP-receptor binding	- o Inhibition of late allergen-induced asthmatic response (FEV1) (92) - o Reduction of annualized asthma exacerbation rate (93)	o Studies on <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> effects of tezepelumab on airway remodeling are currently non-available	NA

The table includes approved and emerging therapies with published human data. NA, none available.

TRATAMIENTOS CON EFECTO EN LA REMODELACIÓN

- La evidencia sugiere que el **efecto** de **los glucocorticoides en la remodelación es limitado o incluso podría favorecer** su desarrollo¹.
- Omalizumab mejora significativamente el **control de la enfermedad con una reducción en el grosor de la pared de las vías respiratorias** y la inflamación eosinofílica².
- **Omalizumab previene la remodelación de las células musculares** lisas inducida por la IgE³.
- **Omalizumab parece reducir el grosor de la membrana basal reticular** en una proporción sustancial de pacientes asmáticos⁴.
- **La galectina-3 es un marcador predictivo de la modulación de la remodelación** de la vía respiratoria en pacientes con AAG tratados con omalizumab⁵.

Los datos disponibles hasta la fecha confirman, con un **grado elevado de probabilidad**, que solo **omalizumab ha demostrado tener un papel beneficioso en la reversión** de la remodelación de las vías respiratorias⁶.

1. Amrani Y, et al. Pharmacol Ther. 2020; 213: 107589. | 2. Hoshino M, et al. Respiration. 2012; 83: 520-528. | 3. Roth M, et al. PLoS One. 2015; 10: e0136549. | 4. Riccio AM, et al. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012; 25: 475-484. | 5. Riccio AM, et al. Clin Transl Allergy. 2017; 7: 6. | 6. Kardas G, et al. Front Immunol. 2020; 11: 1.134.

NOVEDADES EN EL MANEJO DEL ASMA GRAVE

- *INTRODUCCIÓN*
- *PRESENTE*
- **FUTURO**



DUPILUMAB APROBADO POR LA EMA PARA ASMA GRAVE

EMA	
Indication for Asthma	adults and adolescents ≥ 12 years as add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation characterized by raised blood eosinophils and/or raised FeNO , who are inadequately controlled with high-dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment
Other indications	Atopic dermatitis; CRSwNP*
Administration	Patient self-administration (≥ 12 years of age)

Recommended dosing	Initial dose	2 weeks later	Every other week dosing
OCS-dependent severe asthma <i>or</i> Severe asthma with comorbid atopic dermatitis[^] or CRSwNP[†]	  600 mg SC (2 x 300 mg)	 300 mg SC q2w	
All other indicated patients	  400 mg SC (2 x 200 mg)	 200 mg SC q2w	

LIBERTY ASTHMA QUEST N=1902

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma

M. Castro, J. Corren, I.D. Pavord, J. Maspero, S. Wenzel, K.F. Rabe, W.W. Busse, L. Ford, L. Sher, J.M. FitzGerald, C. Katelaris, Y. Tohda, B. Zhang, H. Staudinger, G. Pirozzi, N. Amin, M. Ruddy, B. Akinlade, A. Khan, J. Chao, R. Martinova, N.M.H. Graham, J.D. Hamilton, B.N. Swanson, N. Stahl, G.D. Yancopoulos, and A. Teper

ABSTRACT

BACKGROUND

Dupilumab is a fully human anti-interleukin-4 receptor α monoclonal antibody that blocks both interleukin-4 and interleukin-13 signaling. We assessed its efficacy and safety in patients with uncontrolled asthma.

METHODS

We randomly assigned 1902 patients 12 years of age or older with uncontrolled asthma in a 2:2:1:1 ratio to receive add-on subcutaneous dupilumab at a dose of 200 or 300 mg every 2 weeks or matched-volume placebos for 52 weeks. The primary end points were the annualized rate of severe asthma exacerbations and the absolute change from baseline to week 12 in the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) before bronchodilator use in the overall trial population. Secondary end points included the exacerbation rate and FEV₁ in patients with a blood eosinophil count of 300 or more per cubic millimeter. Asthma control and dupilumab safety were also assessed.

RESULTS

The annualized rate of severe asthma exacerbations was 0.46 (95% confidence interval [CI], 0.39 to 0.53) among patients assigned to 200 mg of dupilumab every 2 weeks and 0.87 (95% CI, 0.72 to 1.05) among those assigned to a matched placebo, for a 47.7% lower rate with dupilumab than with placebo ($P < 0.001$); similar results were seen with the dupilumab dose of 300 mg every 2 weeks. At week 12, the FEV₁ had increased by 0.32 liters in patients assigned to the lower dose of dupilumab (difference vs. matched placebo, 0.14 liters; $P < 0.001$); similar results were seen with the higher dose. Among patients with a blood eosinophil count of 300 or more per cubic millimeter, the annualized rate of severe asthma exacerbations was 0.37 (95% CI, 0.29 to 0.48) among those receiving lower-dose dupilumab and 1.08 (95% CI, 0.85 to 1.38) among those receiving a matched placebo (65.8% lower rate with dupilumab than with placebo; 95% CI, 52.0 to 75.6); similar results were observed with the higher dose. Blood eosinophilia occurred after the start of the intervention in 52 patients (4.1%) who received dupilumab as compared with 4 patients (0.6%) who received placebo.

CONCLUSIONS

In this trial, patients who received dupilumab had significantly lower rates of severe asthma exacerbation than those who received placebo, as well as better lung function and asthma control. Greater benefits were seen in patients with higher baseline levels of eosinophils. Hypereosinophilia was observed in some patients. (Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; LIBERTY ASTHMA QUEST ClinicalTrials.gov number, NCT02414854.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Castro at Washington University School of Medicine, Campus Box 8052, 660 S. Euclid Ave., St. Louis, MO 63110-1093, or at castrom@wustl.edu.

A complete list of investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on May 21, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society

NEJM J MED NEJM.ORG

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org at Sanofi - SZI on May 23, 2018. For personal use only. No other uses without permission.
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

1

LIBERTY ASTHMA VENTURE N=210

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma

Klaus F. Rabe, M.D., Ph.D., Parameswaran Nair, M.D., Ph.D., Guy Brusselle, M.D., Ph.D., Jorge F. Maspero, M.D., Mario Castro, M.D., Lawrence Sher, M.D., Hongjie Zhu, Ph.D., Jennifer D. Hamilton, Ph.D., Brian N. Swanson, Ph.D., Asif Khan, M.B., B.S., M.P.H., Jingdong Chao, Ph.D., Heribert Staudinger, M.D., Ph.D., Gianluca Pirozzi, M.D., Ph.D., Christian Antoni, M.D., Ph.D., Nikhil Amin, M.D., Marcella Ruddy, M.D., Bolanle Akinlade, M.D., Neil M.H. Graham, M.B., B.S., M.D., Neil Stahl, Ph.D., George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., and Ariel Teper, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Dupilumab is a fully human anti-interleukin-4 receptor α monoclonal antibody that blocks both interleukin-4 and interleukin-13 signaling. Its effectiveness in reducing oral glucocorticoid use in patients with severe asthma while maintaining asthma control is unknown.

METHODS

We randomly assigned 210 patients with oral glucocorticoid-treated asthma to receive add-on dupilumab (at a dose of 300 mg) or placebo every 2 weeks for 24 weeks. After a glucocorticoid dose-adjustment period before randomization, glucocorticoid doses were adjusted in a downward trend from week 4 to week 20 and then maintained at a stable dose for 4 weeks. The primary end point was the percentage reduction in the glucocorticoid dose at week 24. Key secondary end points were the proportion of patients at week 24 with a reduction of at least 50% in the glucocorticoid dose and the proportion of patients with a reduction to a glucocorticoid dose of less than 5 mg per day. Severe exacerbation rates and the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) before bronchodilator use were also assessed.

RESULTS

The percentage change in the glucocorticoid dose was -70.1% in the dupilumab group, as compared with -41.9% in the placebo group ($P < 0.001$); 80% versus 50% of the patients had a dose reduction of at least 50%, 69% versus 33% had a dose reduction to less than 5 mg per day, and 48% versus 25% completely discontinued oral glucocorticoid use. Despite reductions in the glucocorticoid dose, in the overall population, dupilumab treatment resulted in a severe exacerbation rate that was 59% (95% confidence interval [CI], 37 to 74) lower than that in the placebo group and resulted in an FEV₁ that was 0.22 liters (95% CI, 0.09 to 0.34) higher. Injection-site reactions were more common with dupilumab than with placebo (9% vs. 4%). Transient blood eosinophilia was observed in more patients in the dupilumab group than in the placebo group (14% vs. 1%).

CONCLUSIONS

In patients with glucocorticoid-dependent severe asthma, dupilumab treatment reduced oral glucocorticoid use while decreasing the rate of severe exacerbations and increasing the FEV₁. Transient eosinophilia was observed in approximately 1 in 7 dupilumab-treated patients. (Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; LIBERTY ASTHMA VENTURE ClinicalTrials.gov number, NCT02528214.)

From LungenClinic Grosshansdorf, Grosshansdorf, and Christian Albrechts University Kiel, Kiel — both in Germany (K.F.R.); McMaster University and St. Joseph's Healthcare, Hamilton, ON, Canada (P.N.); Ghent University Hospital, Ghent, Belgium (G.B.); Fundación CIDEA (Centro de Investigación de Enfermedades Alérgicas y Respiratorias), Buenos Aires (J.F.M.); Washington University School of Medicine, St. Louis (M.C.); Peninsula Research Associates, Rolling Hills Estates, CA (L.S.); Sanofi, Bridgewater, NJ (H.Z., B.N.S., H.S., G.P., C.A., A.T.); Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY (J.D.H., J.C., N.A., M.R., B.A., N.M.H.G., N.S., G.D.Y.); and Sanofi, Chilly Mazarin, France (A.K.). Address reprint requests to Dr. Rabe at LungenClinic Grosshansdorf, Wöhrendamm 80, 22927 Grosshansdorf, Germany, or at k.f.rabe@lungenclinic.de.

A complete list of investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on May 21, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society

NEJM J MED NEJM.ORG

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org at Sanofi - SZI on May 23, 2018. For personal use only. No other uses without permission.
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

1

DUPIUMAB TRAVERSE

Articles

Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study



Michael E Wechsler, Linda B Ford, Jorge F Maspero, Ian D Pavord, Alberto Papi, Arnaud Bourdin, Henrik Watz, Mario Castro, Natalia M Nenasheva, Yuji Tohda, David Langton, Guido Cardona, Christian Domingo, Hae Sim Park, Kenneth R Chapman, Xuezhou Mao, Yi Zhang, Asif H Khan, Yamo Deniz, Paul J Rowe, Upender Kapoor, Faisal A Khokhar, Leda P Mannent, Marcella Ruddy, Elizabeth Laws, Nikhil Amin, Megan Hardin

Summary

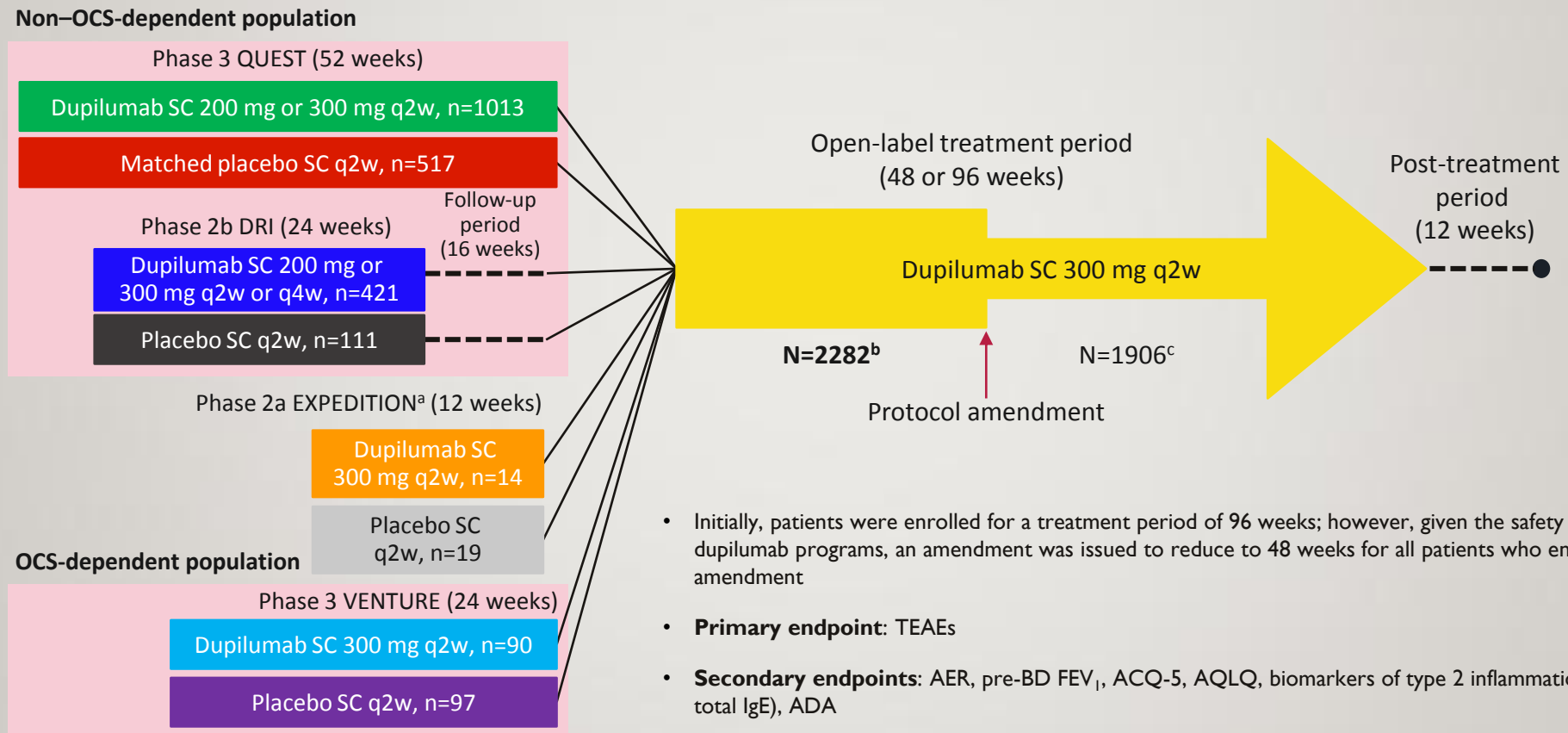
Background Clinical trials have shown treatment benefits of dupilumab in patients with uncontrolled asthma for up to 1 year. This study aimed to evaluate the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma, as data for extended treatment with dupilumab beyond 1 year are not available.

Lancet Respir Med 2021

Published Online
September 28, 2021

LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (NCT02134028)

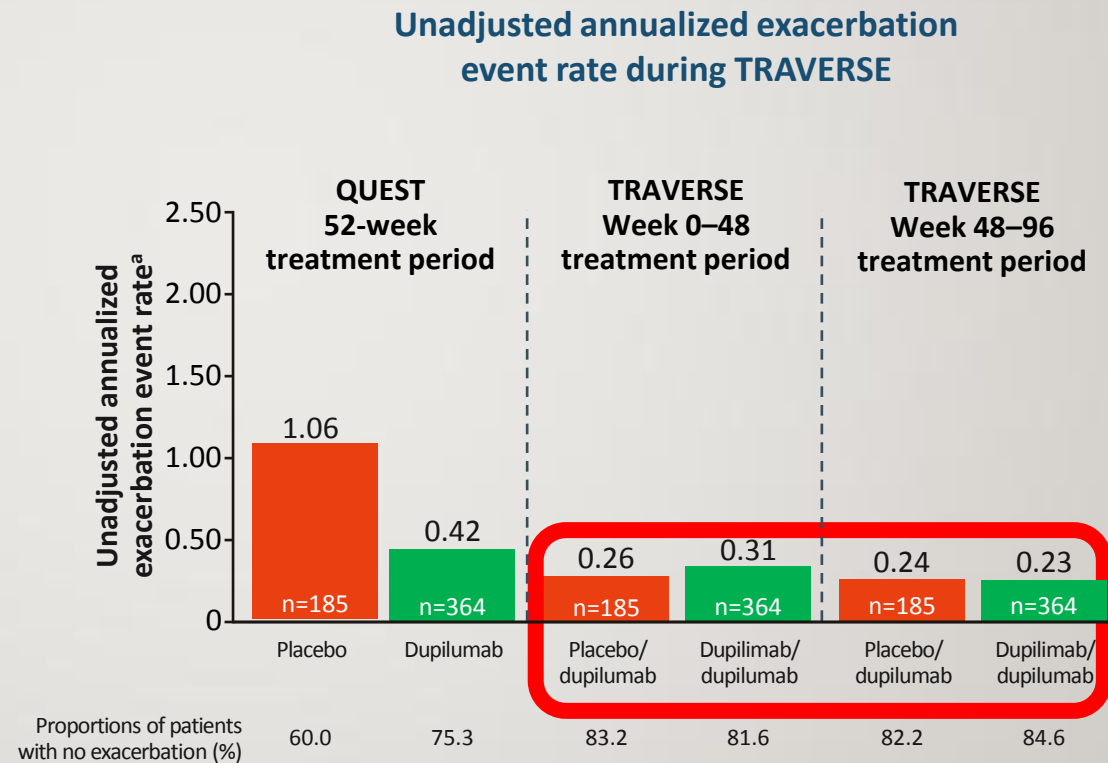
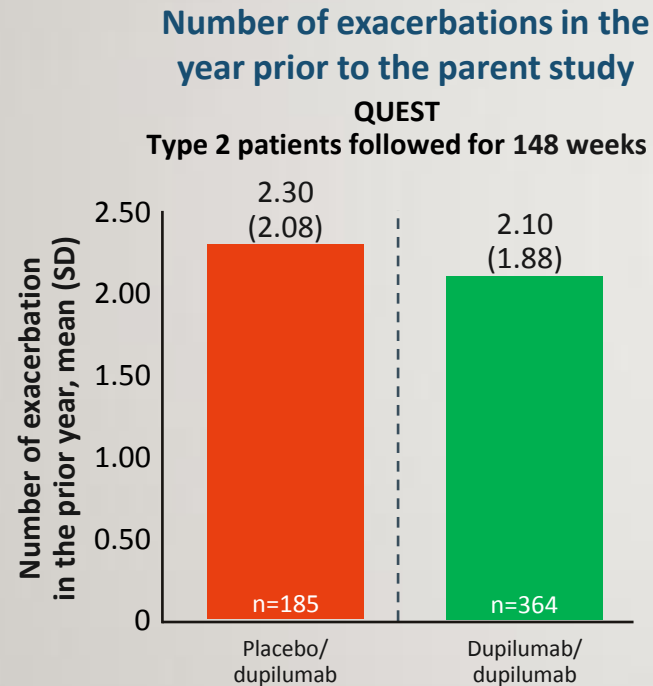
Study Design



- Initially, patients were enrolled for a treatment period of 96 weeks; however, given the safety experience of other dupilumab programs, an amendment was issued to reduce to 48 weeks for all patients who enrolled following the amendment
- Primary endpoint:** TEAEs
- Secondary endpoints:** AER, pre-BD FEV₁, ACQ-5, AQLQ, biomarkers of type 2 inflammation (blood EOS, serum total IgE), ADA
- This was an open-label, single-arm study with no comparator arm; all statistical analyses are descriptive summaries using observed data only

REDUCCIÓN EN LA TASA DE EXACERBACIONES SEVERAS ANUALES EN PACIENTES CON FENOTIPO INFLAMATORIO T2

- Among QUEST patients with a type 2 inflammatory phenotype,^a dupilumab sustained reductions in AER over **148 weeks**



^aDefined as blood EOS concentration ≥ 150 cells/ μ L or FeNO concentration ≥ 25 ppb.

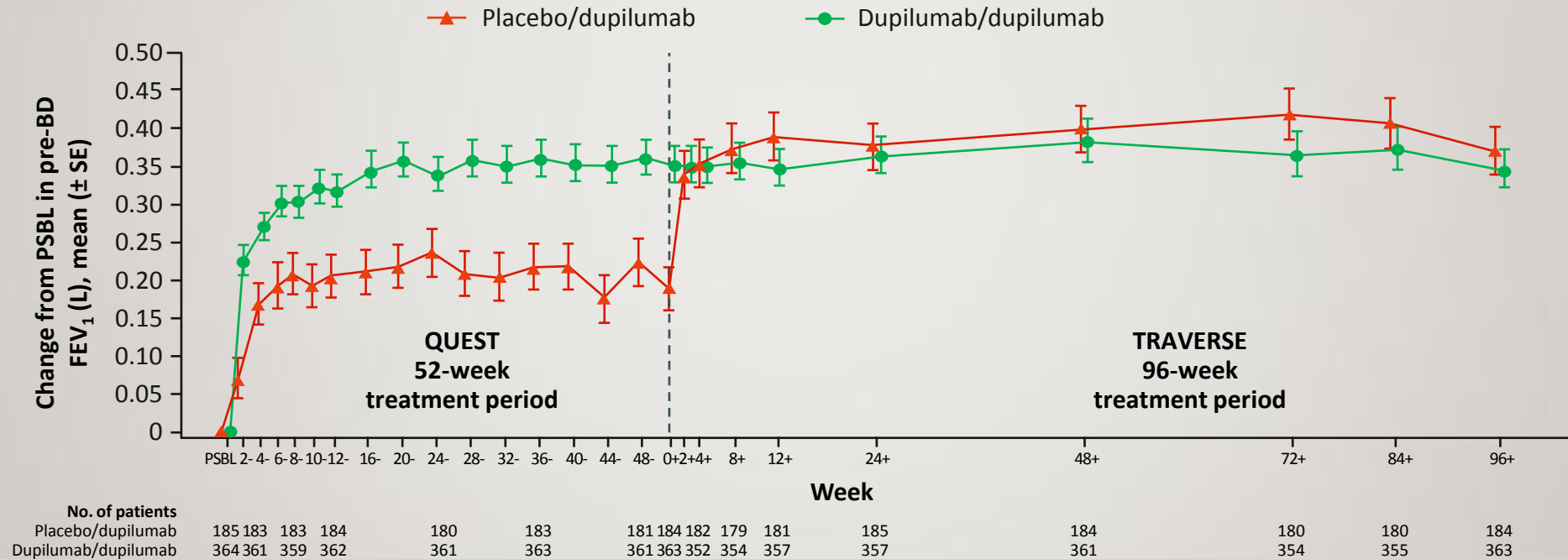
AER, annualized severe exacerbation rate; EOS, eosinophil; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; ppb, parts per billion.

Wechsler ME, et al. *Lancet Resp Med*. 2020 [ePub ahead of print]



MEJORÍA DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON FENOTIPO INFLAMATORIO T2

- By Week 96 of TRAVERSE, the mean (SD) changes from PSBL in pre-BD FEV_1 among placebo/dupilumab- and dupilumab/dupilumab-treated patients from QUEST with a type 2 inflammatory phenotype^a were **0.37 (0.44)** and **0.35 (0.48)** L, respectively



^aDefined as blood EOS concentration ≥ 150 cells/ μ L or FeNO concentration ≥ 25 ppb.

QVM149 Breezhaler®, triple combinación en un único dispositivo una vez al día para el asma grave*

LABA

Acetato de
indacaterol
150 µg

+

LAMA

Bromuro de
glicopirronio
50 µg

+

GCI

Furoato de
mometasona
160 µg



Broncodilatación **sostenida 24-h**



Rápido inicio de acción: **5 min**
tras la primera dosis



Buen perfil de seguridad y tolerabilidad
dentro de los LABAs y LAMAs y seguridad
eventos cardiovasculares



En **EPOC, IND/GLI** demostró una mayor
reducción de exacerbaciones graves frente
a SAL/FLU (FLAME)



Buen perfil de seguridad y
tolerabilidad frente a otros GCI



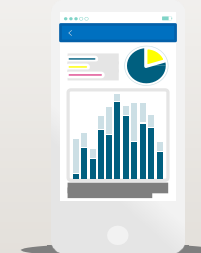
Menor dosis liberada
Mayor potencia e Índice terapéutico
frente a otros GCI



Acción antiinflamatoria rápida
Mejoría de la función pulmonar



Reducción de necesidad de OCS



1x
al día



Dispositivo Monodosis de polvo seco

- ✓ Confirmación de dosis¹
- ✓ Uso correcto^{**18}
- ✓ Baja resistencia al flujo^{**}
- ✓ Eco green²⁰

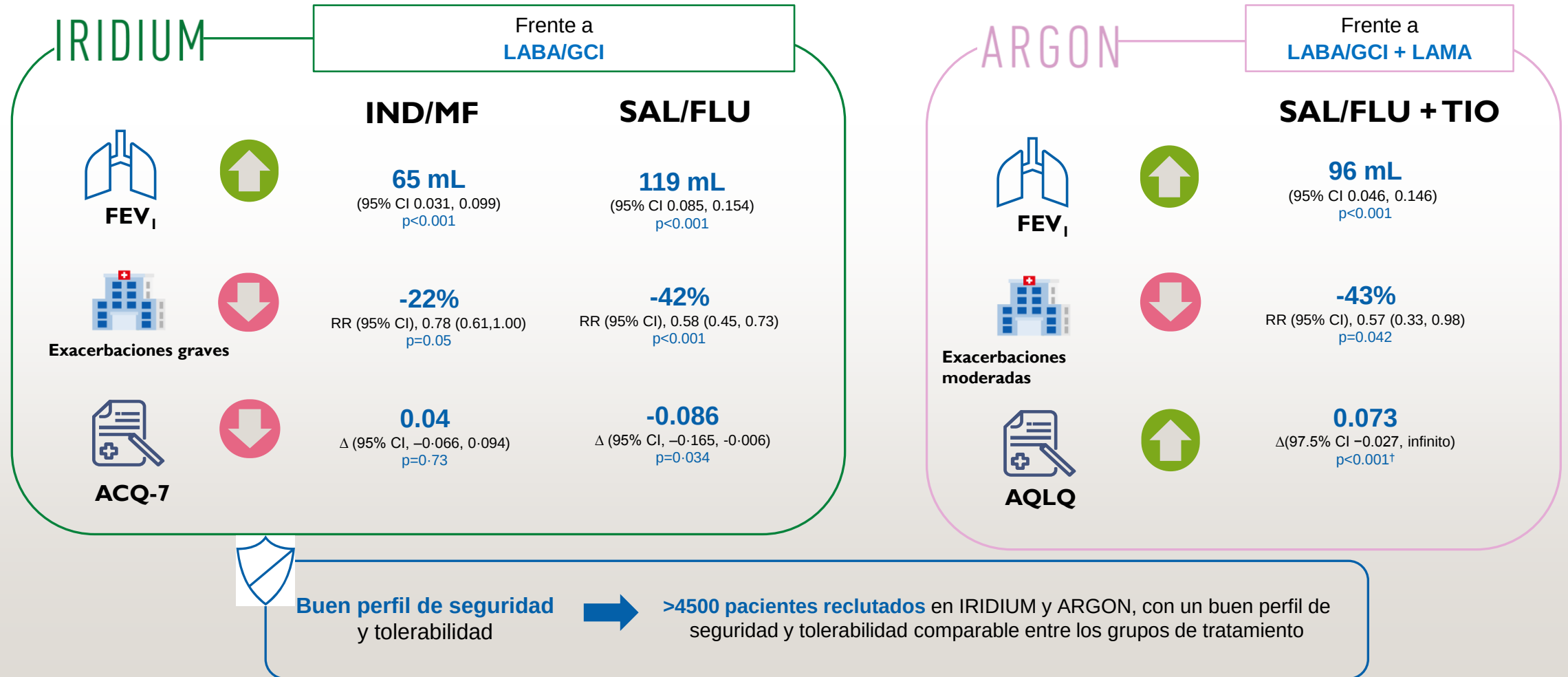


Sensor Propeller® para apoyar el cumplimiento terapéutico

- ✓ Confirmación de la inhalación
- ✓ Recordatorios
- ✓ Acceso a **datos reales** para soportar decisiones terapéuticas

Combinación dosis fija una vez al día

QVM149 Breezehaler® mejora la función pulmonar, reduce las exacerbaciones y mejora la calidad de vida en pacientes con asma no controlada a dosis altas de LABA+GCI



MÚLTIPLES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL ASMA ESTÁN ASOCIADAS CON CITOCINAS EPITELIALES

Citocinas
epiteliales



Severidad del asma



**Reducción
función
pulmonar**



**Potencial
remodelado de la
vía aérea**



**Reducción
respuesta a
corticoides**

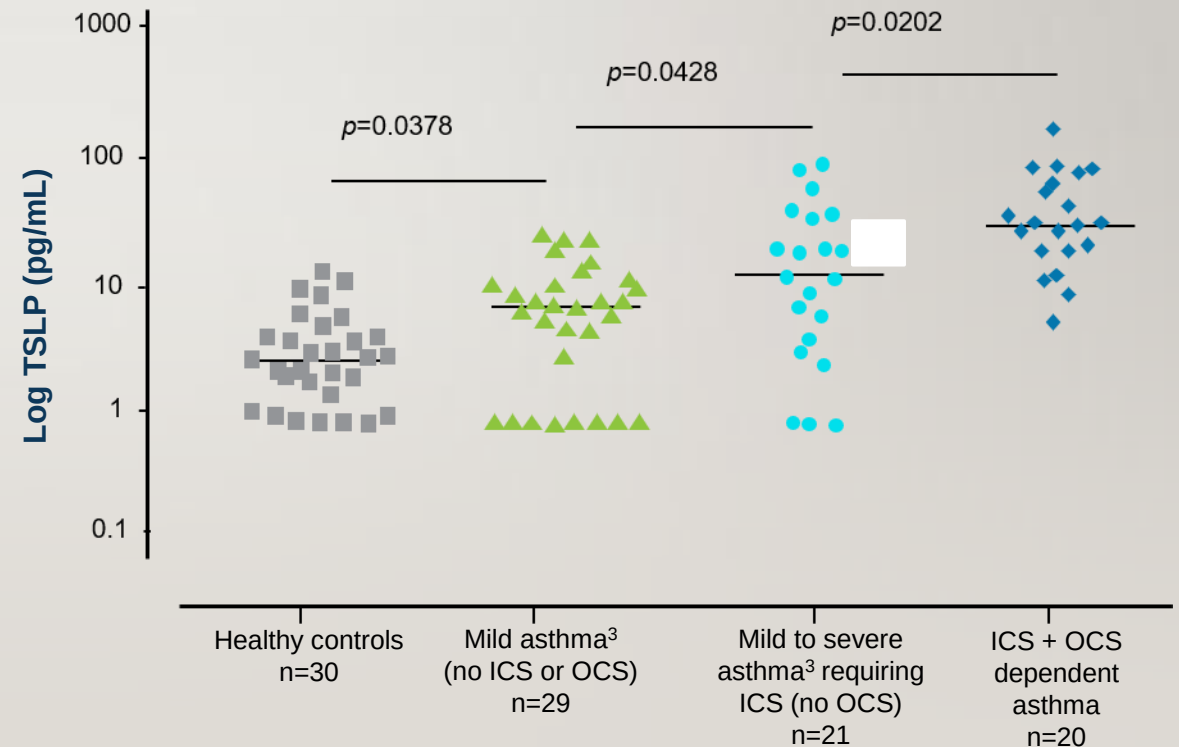


**Exagerada
respuesta T2 a
infecciones virales**

EXPRESIÓN DE TSLP EN VÍA AÉREA INCREMENTA CON LA SEVERIDAD DEL ASMA

- Dos estudios encontraron que la expresión de TSLP era mayor en la vía aérea de pacientes con asma vs controles sanos ($p < 0.05$)
- La concentración de TSLP se correlacionaba con la severidad de la enfermedad ($p < 0.05$)

Airway TSLP Concentration Increased with Asthma Severity^{1,a}

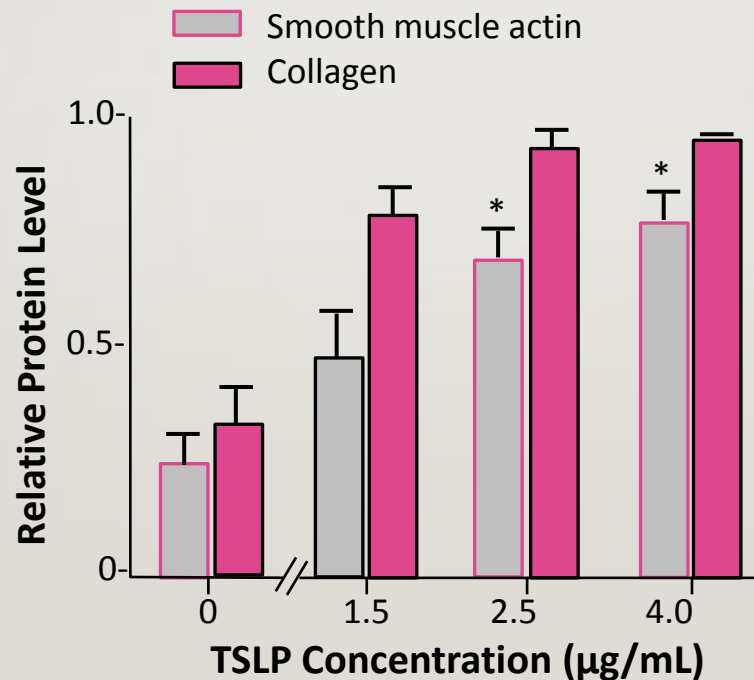


Adapted from Li Y et al. *J Immunol.* 2018;200:2253–2262

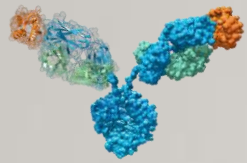
TSLP PUEDE CONTRIBUIR AL REMODELADO DE LA VÍA AÉREA EN PACIENTES ASMÁTICOS



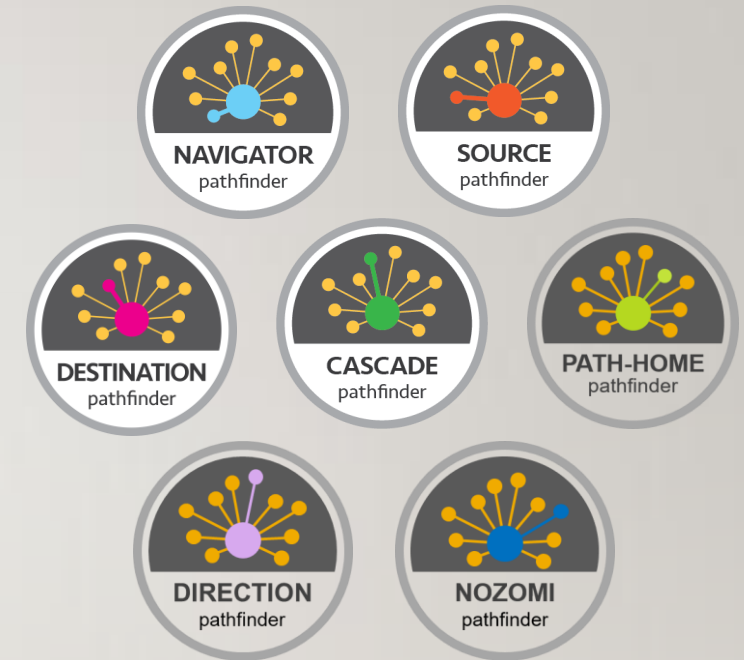
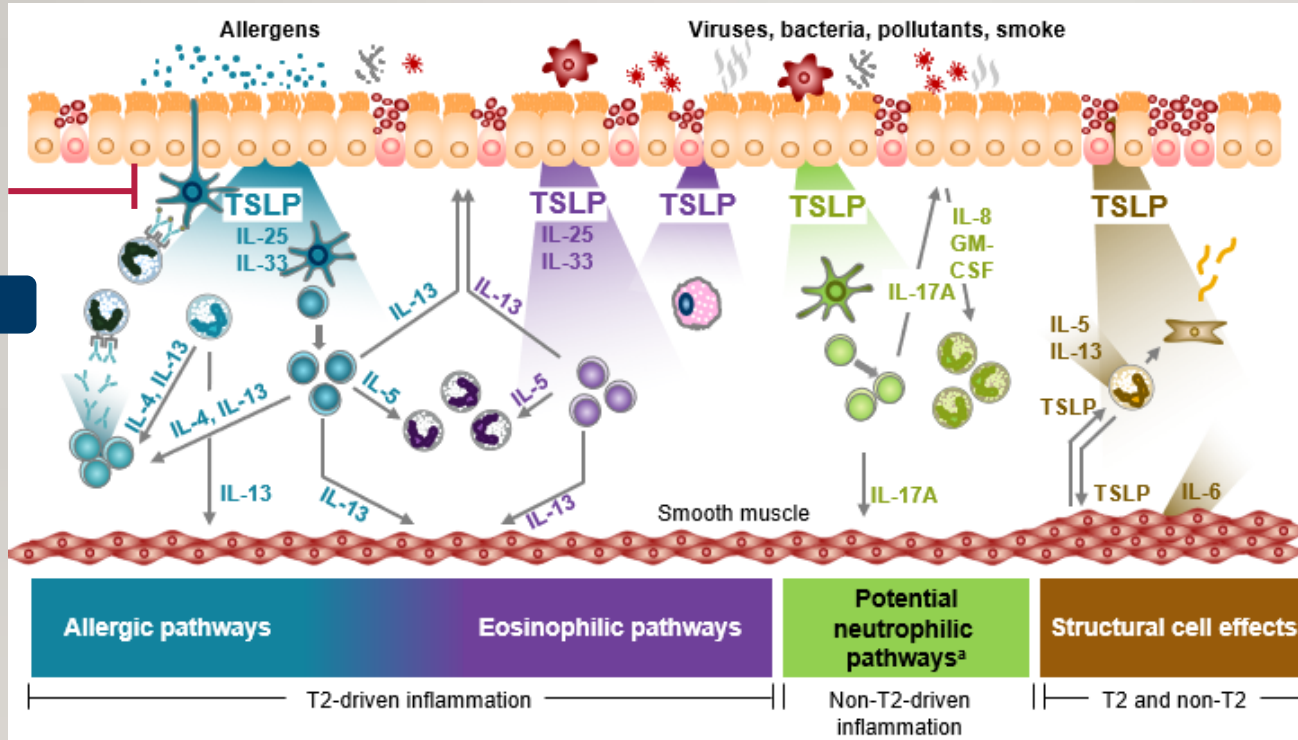
En fibroblastos pulmonares de humanos, TSLP incrementó la expresión de colágeno y de actina del músculo liso concentración-dependiente ($p < 0.05a$)



Adapted from Cao L et al. *Exp Lung Res.* 2018;44:288–301



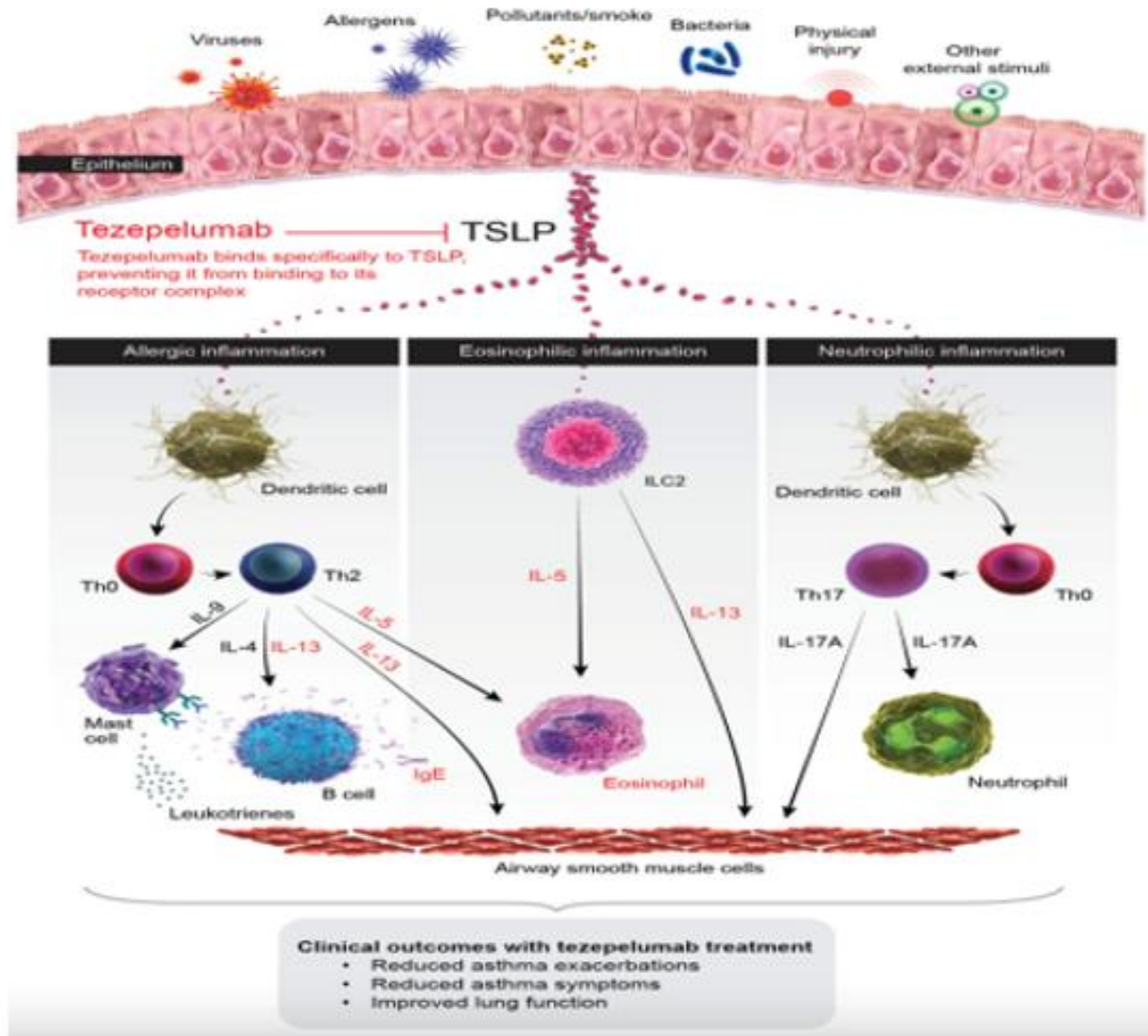
Tezepelumab



Bloqueando TSLP, Tezepelumab tiene el potencial de inhibir múltiples vías inflamatorias y promover amplios efectos sobre la inflamación de la vía aérea¹

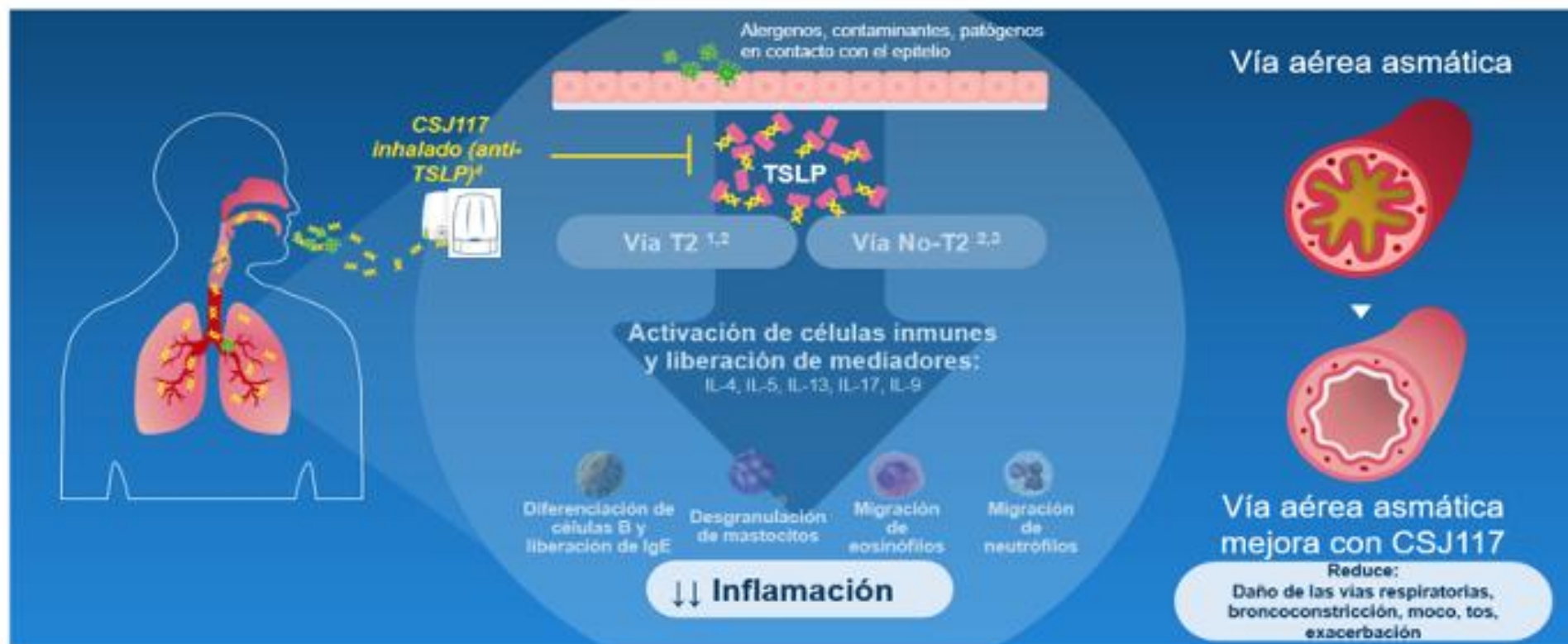
1. Gauvreau GM et al. *N Engl J Med*. 2014;370:2102-110; 2. Corren J et al. *N Engl J Med*. 2017;377:936-946. 3. Adapted from Gauvreau GM et al. *Expert Opin Ther Targets*. 2020, which was based on Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. *Nat Med*. 2013;19:977-979, Brusselle G, Bracke K. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(suppl 5):S322-S328, and Lambrecht BN, Hammad H. *Nat Immunol*. 2015;16:45-56. 4. www.clinicaltrials.org Accessed October 2021

¿Qué nos depara el futuro?



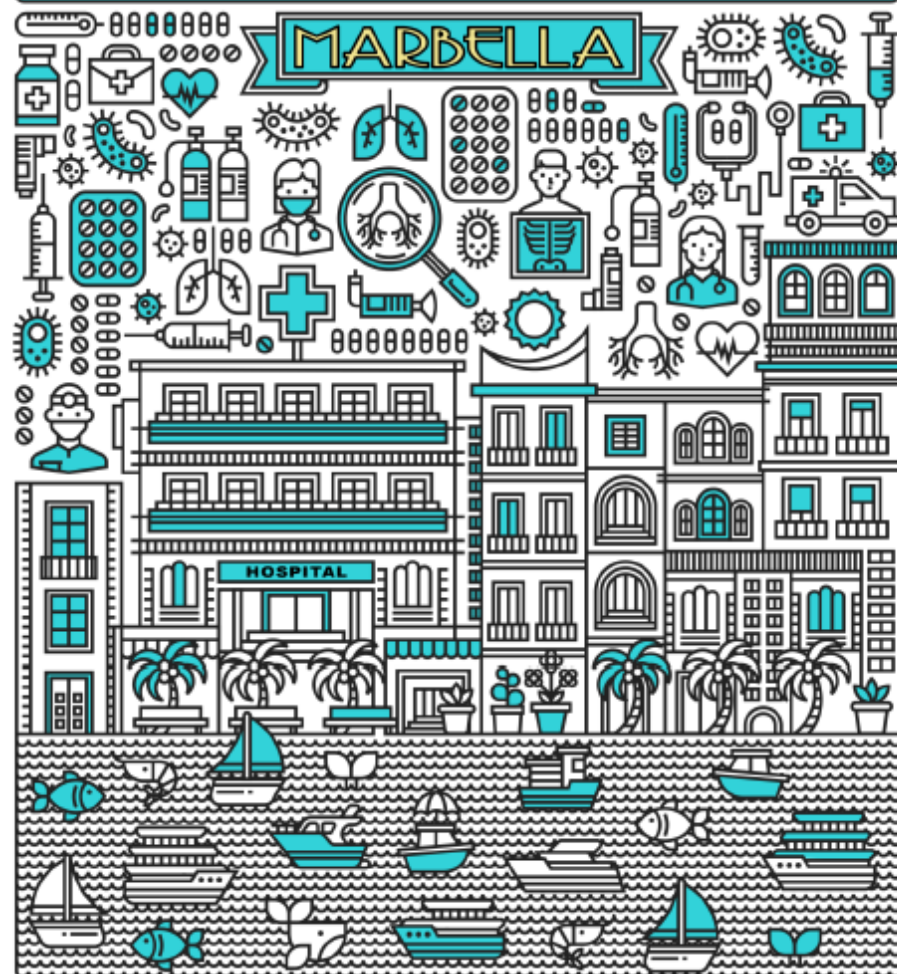
Futuro: ¿Cómo es posible continuar avanzando ??

CSJ117 es un fragmento de anticuerpo anti-TSLP inhalado que inhibe la inflamación mediada por T2 y no T2



1. Nagajima S, et al. Allergol Int. 2020;69:197–203; 2. Brusselle GG, et al. Nat Med. 2013;19:977–9; 3. Gauvreau GM, et al. Expert Opin Ther Targets. 2020;1–16 4. Gauvreau GM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:A4207

48º CONGRESO NEUMOSUR



DEL 21 AL 23 DE ABRIL DE 2022

HOTEL BARCELÓ MARBELLA