

Descubrimos los endotipos para la selección de tratamiento en el asma grave de tipo 2



Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *USF Health y touchIME no avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Panel de expertos



Dra. Katharine Woessner (Presidenta)

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, CA, EE. UU.



Prof. Louis-Philippe Boulet

Universidad de Laval,
ciudad de Québec, Canadá



Prof. Arnaud Bourdin

Hospital Arnaud de Villeneuve,
Montpellier, Francia



Programa

¿Cuáles son las consecuencias graves del asma grave de tipo 2?

¿Cómo guían el endotipado y los biomarcadores la selección de tratamiento en el asma grave de tipo 2?

¿Cómo influyen los datos recientes y las guías de práctica clínica en el tratamiento a largo plazo de pacientes con asma grave de tipo 2?

¿Cuáles son las consecuencias graves del asma grave de tipo 2?

Dra. Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, CA, EE. UU.

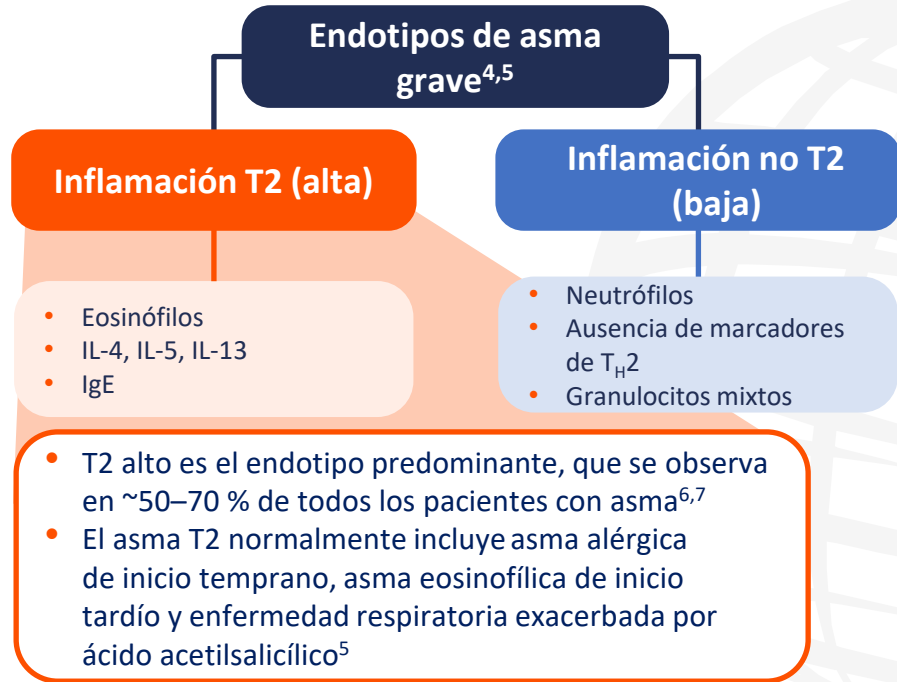


Asma grave y sus endotipos

- La **definición de asma grave** utilizada por las directrices de la ERS/ATS¹ y de la GINA² puede resumirse así:

Asma no controlada a pesar de un buen cumplimiento terapéutico con uso optimizado de CEIN-LABA en dosis elevadas y tratamiento de los factores contribuyentes; o asma que empeora cuando se disminuye progresivamente el tratamiento con dosis elevadas²

- Aproximadamente entre el 4–10 % de los pacientes con asma padecen asma grave^{1,3}



ATS, American Thoracic Society; CEIN, corticoesteroides inhalados; ERS, European Respiratory Society; GINA, Global Initiative for Asthma; IgE, inmunoglobulina E; IL, interleucina; LABA, agonistas beta de acción prolongada; T2, tipo 2; T_H2, linfocitos T cooperadores 2.

1. Chung KF, et al. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73; 2. GINA. 2021. Disponible en: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (último acceso el 27 de octubre de 2021); 3. Hekking P-PW, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896–902; 4. Godar M, et al. *MABs*. 2018;10:34–45; 5. Kuruville ME, et al. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:219–33; 6. Seys SF, et al. *Respir Res*. 2017;18:39; 7. Peters MC, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:388–94.

La carga clínica y socioeconómica del asma grave



Síntomas y funcionamiento físico

- El 89 % informa de somnolencia diaria, el 56 % de tos y el 39 % de disnea¹
- Hasta un 94 % informa de fatiga y mala calidad del sueño¹
- El 69 % informa de limitaciones en la actividad física¹
- Comorbilidades más comunes en el asma grave frente al asma leve-moderada²



Carga social y económica comunicada por el paciente

- Tasas de empleo más bajas con asma leve frente a grave²
- Cambios de trabajo frecuentes²
- El 73 % informa de una disminución de la productividad laboral¹
- Restricciones sociales significativas³



Carga del tratamiento

- Puede requerir el autocontrol de un tratamiento complejo con varios dispositivos¹
- Las mejoras iniciales en la CdV con CEO a largo plazo pueden verse disminuidas por los efectos secundarios⁴



Carga del sistema sanitario

- Aproximadamente 0,6–2,0 visitas al SU y 0,5–0,6 hospitalizaciones anuales²
- Gastos de hospitalización >10 000 €/paciente/año²

CdV, calidad de vida; CEO, corticoesteroides orales; SU, servicio de urgencias.

1. McDonald VM, et al. *Med J Aust.* 2018;209(Supl. 2):S28–33; 2. Chen S, et al. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:2075–88; 3. Foster JM, et al. *Eur Respir J.* 2017;50:1700765;

4. Volmer T, et al. *Eur Respir J.* 2018;52:1800703.

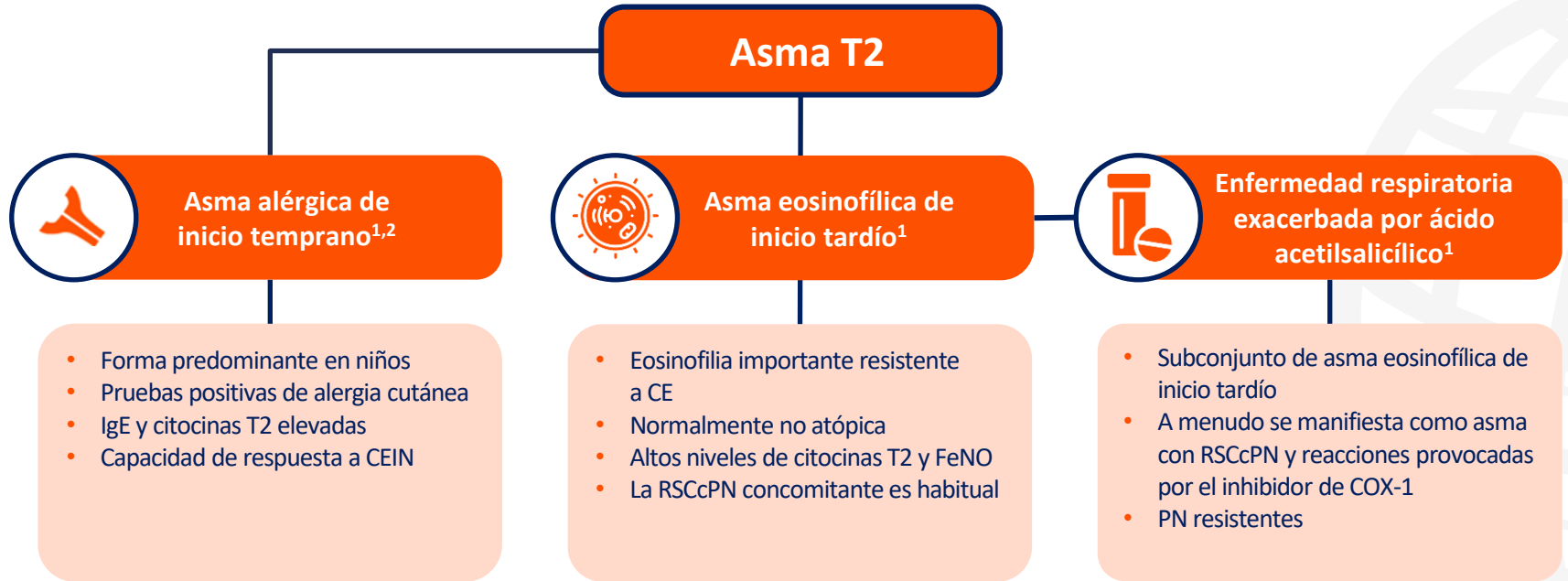
¿Cómo guían el endotipado y los biomarcadores la selección de tratamiento en el asma grave de tipo 2?

Dra. Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, CA, EE. UU.



Fenotipos dentro del endotipo de asma de T2



CE, corticosteroides; CEIN, corticosteroides inhalados; COX-1, ciclooxigenasa-1; FeNO, fracción exhalada de óxido nítrico; IgE, inmunoglobulina E; PN, pólipos nasales; RSCcPN, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; T2, tipo 2.

1. Kuruvilla ME, et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:219–33; 2. Trivedi M, et al. *Front Pediatr.* 2019;7:256.

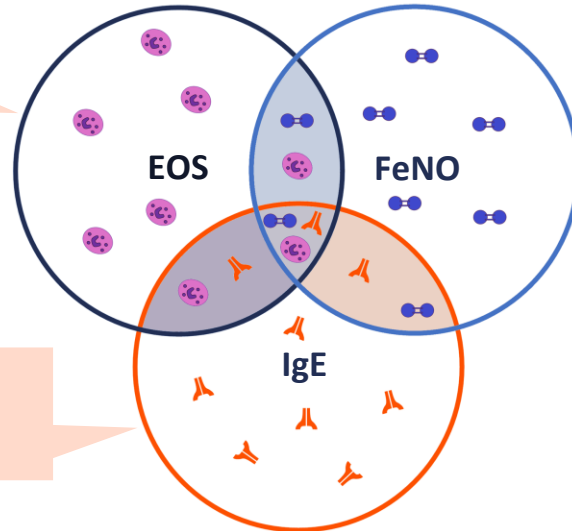
Biomarcadores para el asma T2¹⁻³

La inflamación T2 se puede detectar mediante biomarcadores individuales o una combinación de estos

- EOS en sangre $\geq 150/\mu\text{L}$
- EOS en esputo $\geq 2\%$

- FeNO ≥ 20 ppm

- Prueba de punción cutánea
- IgE específica para alérgenos relevantes



Es posible que sea necesario evaluar los biomarcadores hasta tres veces, con la dosis de CEO más baja posible

CEO, corticoesteroide oral; EOS, eosinófilos; FeNO, fracción exhalada de ácido nítrico; GINA, Global Initiative for Asthma; IgE, inmunoglobulina E; ppm, partes por mil millones; T2, tipo 2.

1. GINA. 2021. Disponible en: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf (último acceso el 27 de octubre de 2021);

2. Ray A, et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308:L130-40; 3. Brusselle GG, et al. *Nat Med*. 2013;19:977-9.

Caso del paciente



- Mujer de 40 años con asma grave
- Actualmente en tratamiento con CEIN en dosis elevadas
- Experimenta exacerbaciones recurrentes y síntomas persistentes
- Sin análisis de biomarcadores/endotipado hasta la fecha

¿Qué pruebas de biomarcadores organizaría para esta paciente y cómo influirían los resultados en su elección de tratamiento?

¿Cómo influyen los datos recientes y las guías de práctica clínica en el tratamiento a largo plazo de pacientes con asma grave de tipo 2?

Dra. Katharine Woessner

Scripps Clinic Medical Group,
San Diego, CA, EE. UU.



Enfoque sistemático para tratar el asma grave de T2

- **Directrices internacionales de la ERS/ATS** – recomendaciones para el tratamiento del asma grave¹
- **Guía de bolsillo GINA 2021 para el asma grave y difícil de tratar** – resumen para la práctica clínica²
- **Directrices de la EAACI** – recomendaciones sobre el uso de biológicos³

Las recomendaciones incluyen:

- **Importancia de la evaluación** de fenotipos del asma grave²
- **Consideración del tratamiento biológico dirigido** a pacientes con asma grave³
- **Un diagrama de decisión** para evaluar y tratar el asma grave²

Guía de bolsillo GINA 2021: Pasos generales para el tratamiento del asma grave²

1

Investigar y tratar
a adultos y adolescentes
con asma difícil de tratar

2

Evaluar y tratar
los fenotipos graves

*Considerar tratamientos complementarios
no biológicos y tratamientos
complementarios biológicos dirigidos a T2*

3

Controlar/gestionar
el tratamiento

Datos recientes con biológicos en pacientes con asma grave

Biológico	Indicación ¹	Detalles del estudio	Población del estudio	Resultados
Benralizumab (anti-IL-5Rα)²	<ul style="list-style-type: none"> Complementario, asma eosinofílica grave 	<ul style="list-style-type: none"> Ensayo abierto PONENTE de un solo grupo (NCT03557307) Algoritmo de reducción de esteroides tras iniciar benralizumab 	Adultos con asma eosinofílica grave con CEO de mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> El 63 % eliminó CEO; el 82 % eliminó CEO o alcanzó la dosis ≤5 mg El 75 % no tuvo exacerbaciones durante la reducción de CEO
Dupilumab (anti-IL-4Rα)³	<ul style="list-style-type: none"> Complementario, asma grave/dependiente de CEO, eosinofílica/T2 RSCcPN 	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de prolongación abierto de fase III TRAVERSE (NCT02134028)⁴ Seguridad/eficacia a largo plazo 	Pacientes de estudios principales con asma de moderada a grave o dependiente de CEO	<ul style="list-style-type: none"> Seguridad/eficacia similar a los estudios principales Resultados del subgrupo de inflamación T2 durante 148 semanas: <ul style="list-style-type: none"> - La TAE disminuyó progresivamente - Mejoras sostenidas de la función pulmonar
Mepolizumab (anti-IL-5)⁵	<ul style="list-style-type: none"> Complementario, asma eosinofílica grave GEPA 	<ul style="list-style-type: none"> Estudio observacional de cohortes REALITI-A Eficacia/seguridad 	Pacientes con asma grave	<ul style="list-style-type: none"> En el seguimiento de 1 año: <ul style="list-style-type: none"> • Reducción del 69 % en las exacerbaciones clínicamente significativas • Reducción del 77 % en las hospitalizaciones o visitas al SU
Itepekimab (anti-IL-33)⁶	<ul style="list-style-type: none"> Investigacional 	<ul style="list-style-type: none"> Ensayo de fase II (NCT03387852) Itepekimab frente a itepekimab + dupilumab frente a dupilumab frente a PBO 	Adultos con asma de moderada a grave que reciben CEIN + LABA	<ul style="list-style-type: none"> Itepekimab mejoró el control del asma frente a PBO Monoterapia con itepekimab: el 22 % carecía de control del asma Itepekimab + dupilumab: el 27 % carecía de control del asma
Tezepelumab (anti-TSLP)⁷	<ul style="list-style-type: none"> Investigacional 	<ul style="list-style-type: none"> Ensayo de fase III NAVIGATOR (NCT03347279) Eficacia/seguridad 	Adultos con asma grave y no controlada	<ul style="list-style-type: none"> Mejora significativa en la TAE frente a PBO más SoC* a 1 año (p<0,001)

*SoC definido como corticoesteroides inhalados en dosis medias o elevadas además de por lo menos un medicamento de control adicional con o sin CEO. CEIN, corticoesteroides inhalados; CEO, corticoesteroides orales; GEPA, granulomatosis eosinofílica con poliangitis; IL, interleucina; LABA, agonistas beta de acción prolongada; PBO, placebo; Rα, subunidad alfa del receptor; RSCcPN, rinosinusitis crónica con pólipos nasales; SoC, tratamiento de referencia; SU, servicio de urgencias; T2, tipo 2; TAE, tasa anual de exacerbaciones; TSLP, linfopoyetina estromal tímica.

1. GINA. 2021. Disponible en: www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf (último acceso el 11 de noviembre de 2021);

2. Menzies-Gow A, et al. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0; 3. Wechsler ME, et al. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2;

4. NCT02134028. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134028 (último acceso el 9 de noviembre de 2021); 5. Harrison T, et al. *Eur Respir J*. 2020;56:2000151;

6. Wechsler ME, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1656–68; 7. Menzies-Gow A, et al. *N Engl J Med*. 2021;384:1800–9.

Caso del paciente



- Paciente varón de 52 años
- Tratado actualmente con una terapia biológica después de un tratamiento prolongado con terapia convencional
- La terapia convencional dio lugar a una exposición acumulativa a CEIN, que no controló los síntomas y supuso una carga para la CdV del paciente
- Biomarcadores: eosinófilos en sangre 200 células/ μL y FeNO 25 ppmm

¿Qué efectos espera que tengan las terapias biológicas emergentes en la CdV y el tratamiento a largo plazo de este paciente con asma T2?