



OPTIMIZANDO EL ABORDAJE DEL ASMA BRONQUIAL

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Optimizando el abordaje del asma bronquial. Manuel Alcántara Villar (coordinador)

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2023. ISBN: 978-84-7305-396-8. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/7376>

CAPÍTULO 10

AVANCES EN EL MANEJO DEL ASMA DIFÍCIL DE TRATAR Y ASMA GRAVE

IGNACIO JESÚS DÁVILA GONZÁLEZ

Jefe del Servicio de Alergia. Hospital Universitario de Salamanca.

Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Facultad de Medicina.

Universidad de Salamanca.

1. Introducción

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias en la que se produce una respuesta inflamatoria compleja, cuyo resultado funcional final es una limitación del flujo aéreo, que, característicamente, es reversible, si bien, a largo plazo, puede dar lugar a una obstrucción mantenida. En una enfermedad prevalente y se estima que afecta a más de 330 millones de personas a nivel mundial, si bien existen notables diferencias entre países (GINA, 2022).

En lo que concierne a su gravedad, las formas más frecuentes son el asma leve y el asma moderada. No obstante, existe una forma grave, que se estima puede afectar hasta al 10 % de los pacientes afectados de asma. El impacto socioeconómico del asma es elevado, sobre todo en el caso de formas graves o no controladas de la enfermedad (KEHRKOF, 2018). Además, un porcentaje importante de pacientes, mayor cuando más grave es el asma, presenta un asma no controlada (BUSSE, 2022).

2. Definición del asma grave

La gravedad del asma se mide por el nivel de tratamiento que recibe. En el asma grave (AG) el paciente precisa recibir tratamiento con dosis elevadas de corticoides inhalados (CI) más beta-2-drenérgicos de larga duración, (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA), con o sin toma de corticoides orales (CO), y puede estar controlada o no controlada (GEMA 5.2, 2022).

En el caso del asma grave no controlada (AGNC) quizás la definición más aceptada sea la del consenso ERS/ATS (CHUNG, 2014) que la define como aquella *“enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/ LABA, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (CO) durante al menos seis meses del mismo periodo”*.

La valoración objetiva de la falta de control en el AG requiere que el paciente presente alguna de las siguientes características:

- Test de control del asma (ACT) < 20 o cuestionario de control del asma (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 FEV1/FVC < 0,7 o FEV1 < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80 %).

También se han utilizado otros términos (GEMA 4.4, 2018):

- *“asma de difícil control”* o *“asma difícil de tratar”*, que se define como aquella AGNC debida a causas externas, básicamente una pobre adhesión terapéutica o una técnica inhalatoria inadecuada, la exposición alérgica o a desencadenantes o la presencia de comorbilidades.
- *“asma refractaria al tratamiento”* que se define como el AGNC que, tras descartar los factores externos de un asma de control difícil, sigue sin estar controlada debido a una respuesta parcial al tratamiento.

3. Aspectos farmacoeconómicos del asma grave

El coste económico de la atención del asma en el Sistema Nacional de Salud (SNS) español se ha estimado en unos 1.500 millones de euros anuales según el

estudio AsmaCost (MARTÍNEZ-MORAGÓN, E. 2009). De este coste, el 70 % se ha asociado al mal control de la patología.

El AGNC, que supone menos del 5 % (QUIRCE, 2011) consume más de 50 % de los recursos sanitarios dedicados al asma; su tratamiento conlleva un coste cuádruple respecto al del promedio de los pacientes asmáticos (KEHRKOF, 2018). Por otro lado, en los asmáticos que reciben tratamiento con corticoides sistémicos de modo frecuente o mantenido, el coste de tratar la enfermedad se incrementa de forma dependiente de la dosis (VOORHAM, 2019).

4. Tratamiento farmacológico del asma grave

El tratamiento farmacológico del asma grave viene bien definido en las guías clínicas, cuyo tratamiento está estructurado en escalones (GINA, 2022, GEMA 5.2, 2022) y supone el empleo de fármacos destinados en los escalones superiores. Básicamente, se basa en el empleo de corticoides inhalados a dosis altas junto con broncodilatadores de acción prolongada (LABA), a los que se deben añadir distintos fármacos, como los antileucotrienos, los anticolinérgicos, los biológicos o los corticoides orales, según las características de los pacientes y su fenotipo. También existe la posibilidad de emplear la termoplastia bronquial.

En el caso del asma grave, la recomendación general es realizar el tratamiento de acuerdo con el fenotipo del paciente; sin embargo, uno de los problemas fundamentales es la determinación de los fenotipos. A pesar de que se han realizado notables esfuerzos para caracterizar los fenotipos del asma (SILKOFF, 2019), y se han definido distintos fenotipos clínicos, funcionales, inflamatorios, moleculares o, incluso, según el microbioma (AGACHE, 2019), la aproximación más empleada es distinguir entre asma T2 alta (alérgica y eosinofílica) y T2 baja, empleada, entre otras guías, por la guía GEMA (GEMA 5.2, 2022). Básicamente, se considera un asma T2 alta (GINA; 2022) aquella que presenta, mientras está tomando corticoides inhalados a dosis altas o corticoides orales:

- Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$, y/o FENO $\geq 20\text{ppb}$, y/o
- Eosinófilos en esputo $\geq 2\%$, y/o
- El asma está clínicamente inducida por alérgenos.

El asma T2 baja se define en negativo, es decir, es aquella que no presenta ninguno de estos biomarcadores. En el esputo puede presentar un perfil neutrofílico

o paucigranulocítico y la respuesta a los corticoides no suele ser buena (GEMA 5.2, 2022). Se recomienda la repetición de los marcadores de inflamación T2 hasta en tres ocasiones antes de asumir que se trata de un asma de tipo T2 bajo.

En cualquier caso, en estos pacientes se recomienda una apropiada educación sanitaria, la deshabituación tabáquica, la objetivación del cumplimiento terapéutico y del manejo apropiado de los inhaladores, el reconocimiento de los factores agravantes y de las medidas de evitación y realizar un adecuado tratamiento de las comorbilidades (CHUNG, 2018).

Un aspecto importante en el tratamiento de estos pacientes es realizar su abordaje de forma multidisciplinar en unidades especializadas, estrategia que ha demostrado resultar coste efectiva (PEREZ DE LLANO, 2016).

A continuación, se presentan las principales novedades terapéuticas que han aparecido o que se están desarrollando en el asma grave.

4.1. Nuevos fármacos biológicos para el tratamiento del asma

Desde la aprobación del omalizumab para el tratamiento del asma grave, hace ya casi dos décadas, se ha producido una revolución en el manejo de los pacientes afectados de esta enfermedad. En este sentido, se dispone actualmente, aparte del omalizumab (dirigido con la IgE), del mepolizumab y reslizumab (dirigidos frente a la IL-5), el benralizumab (dirigido contra la cadena alfa del receptor de la IL-5) y el dupilumab (dirigido contra la cadena alfa del receptor de la IL-4, que es compartida por este receptor y por uno de los dos receptores de IL-13, por lo que bloquea la transmisión de señales de ambas citocinas); todos ellos han introducido un notable cambio en el control del asma grave y están ya asentados en el manejo clínico de los pacientes y se dispone de abundantes revisiones y metanálisis (revisado en BRUSSELLE, 2022, MENZIES-GOW, 2022).

A continuación, se abordarán los fármacos más recientemente introducidos o en investigación en el asma grave.

4.1.1. Tepezumab

El tezepelumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 dirigido frente a la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), impidiéndole interactuar con su receptor heterodimérico, bloqueando así los efectos de esta alarmina. Se ha demostrado, en pacientes asmáticos, que los niveles de TSLP se correlacionan con

la obstrucción de las vías respiratorias, la gravedad de la enfermedad y la resistencia a los glucocorticoides (GAUVREAU, 2020). Se han realizado todo un programa de desarrollo clínico que ha conducido a su aprobación para el tratamiento del asma.

Después del ensayo de fase 2 PATHWAY (CORREN, 2017), se realizó el ensayo de fase 3 NAVIGATOR (MENZIES-GOW, 2021), en el que se incluyeron adolescentes y adultos con asma grave no controlada que recibieron tratamiento complementario con tezepelumab (210 mg mensuales) observándose una reducción significativa de la tasa anualizada de exacerbaciones, tanto en pacientes con asma T2 alta como en pacientes sin marcadores T2 (asma T2 baja); es decir, con relación a la tasa anualizada de exacerbaciones, el tezepelumab la redujo significativamente respecto al placebo independientemente del número de eosinófilos, del FeNO y la existencia de sensibilización alérgica. No obstante, se observó mayor mejoría cuanto mayor era el nivel de eosinofilia y el de FeNO. El tezepelumab mejoró, además, la función pulmonar, el control del asma y la calidad de vida; se observó una reducción de la eosinofilia, del FeNO y de los valores de IgE total.

Un ensayo muy interesante e inhabitual, fue el estudio CASCADE (DIVER, 2021) un ensayo de fase 2 que evaluó, mediante biopsias tomadas mediante broncoscopia, el efecto del tezepelumab en la inflamación de las vías respiratorias, la remodelación y la hiperreactividad en pacientes con asma moderada a grave no controlada. Se observó una reducción estadísticamente significativa del número de eosinófilos presentes en la submucosa de las vías respiratorias de los pacientes tratados con tezepelumab, si bien los neutrófilos, los mastocitos o las células T no se redujeron significativamente, ni tampoco se observaron diferencias en el grosor de la membrana basal reticular y la integridad epitelial. Es de destacar que se objetivó una reducción de la hiperreactividad bronquial determinada con manitol en los pacientes tratados con tezepelumab.

El estudio SOURCE (WECHSLER, 2022) fue un ensayo de fase 3 que analizó la capacidad del tezepelumab para reducir los esteroides orales (OCS) en pacientes con asma corticodependiente, con independencia de los niveles de eosinófilos en sangre periférica. El estudio no cumplió el objetivo primario, es decir, la reducción porcentual de la dosis diaria inicial de OCS orales en la semana 48 sin perder el control del asma respecto al placebo. El problema principal de este estudio fue que en el grupo placebo se produjo una reducción de la dosis de esteroides inusualmente elevada. Sin embargo, se observó una razón

de probabilidades (*odds ratio*, OR) acumulativa significativamente superior en la población con recuentos basales de eosinófilos en sangre superiores a las células por microlitro. Todo ello ha llevado a la realización de un estudio adicional (NCT05274815, clinicaltrials.gov)

Finalmente, DESTINATION (MENZIES-GOW, 2023) es un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, realizado en adultos y adolescentes con asma grave no controlada provenientes de los estudios NAVIGATOR y SOURCE, destinado a evaluar la seguridad y tolerabilidad a las 104 semanas del tezepelumab. Los autores concluyeron que el tratamiento con tezepelumab fue bien tolerado a lo largo de los dos años del estudio y se observó una reducción mantenida en las exacerbaciones del asma.

Muy recientemente se ha aprobado el tezepelumab como tratamiento de mantenimiento adicional en adultos y adolescentes a partir de 12 años con asma grave que no estén adecuadamente controlados a pesar de la administración de corticosteroides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

4.1.2. Itepekimab

El itepekimab es un anticuerpo monoclonal IgG4 dirigido frente a la alarmina IL-33. La IL-33 se une a un receptor de membrana heterodimérico constituido por ST2 (IL-1RL1) y su correceptor, la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL1RAcP). En un ensayo conceptual de fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes recibieron 300 mg de itepekimab, 300 mg de itepekimab más 300 mg de dupilumab, 300 mg de dupilumab o placebo a lo largo de 12 semanas; todos ellos administrados quincenalmente y por vía subcutánea (WECHSLER, 2021). El ensayo comprendió un período de cribado de 4 semanas de duración, seguido de un período de intervención de 12 semanas en el que se retiró progresivamente la medicación y un periodo ulterior de seguimiento de 20 semanas. El objetivo primario fue la pérdida de control del asma. Las monoterapias con itepekimab y dupilumab resultaron eficaces en el control del asma y el FEV1, siendo, en general, superior en el caso del dupilumab. Curiosamente, no se observaron efectos beneficiosos, con la combinación de ambos biológicos respecto al placebo.

4.1.3. Astegolimab

El astegolimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor ST-2. En un ensayo de fase 2b, el astegolimab (KELSEN, 2021), administrado por vía subcutánea cada cuatro semanas durante 52 semanas, redujo las exacerbaciones en comparación con el placebo a la dosis de 70 mg o 490 mg, pero no a la de 210 mg, sin mejorar la función pulmonar. Al estratificar los pacientes según los recuentos de eosinófilos (300 células/ μ l y 150 células/ μ l) la reducción de las exacerbaciones sólo se siguió observando con la dosis más baja y la más alta; en concreto, en los pacientes con <300 eosinófilos/ μ l la reducción de exacerbaciones fue de 35% y 54% para la dosis baja y la alta, respectivamente. En los pacientes con ≥ 150 eosinófilos/ μ l, la reducción de exacerbaciones fue del 42% tanto para la dosis más baja como para la más alta. Curiosamente, en el grupo con ≥ 300 eosinófilos/ μ L, ninguna dosis resultó significativamente superior al placebo. Estos resultados parecen sugerir que el astegolimab, a diferencia de tezepelumab, puede producir un menor beneficio en los pacientes con un fenotipo T2 alto. La inhibición del eje de la IL-33 podría ser más útil en pacientes con eosinófilos bajos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en otros objetivos, incluyendo la función pulmonar.

4.1.4. Otros compuestos

Dos ensayos clínicos de fase 1 están investigando la seguridad y eficacia del anticuerpo ASP7266, dirigido frente a TLP2R (identificadores de ClinicalTrials.gov: NCT05653479 y NCT05448651). Según se vayan desarrollando los ensayos, se podrá evaluar su potencial para el tratamiento de enfermedades en las que sea importante el eje TSLP-TSLPR.

Por otro lado, el ecleralimab (CSJ117) es un fragmento de anticuerpo de inmunoglobulina G1/ λ , administrado por vía inhalatoria, que se une a la TSLP soluble y previene la activación del receptor de la TSLP (O'BYRNE; 2023). Se han completado un ensayo clínico de fase 1 (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03138811) y tres de fase 2 (ClinicalTrials.gov: NCT04882124, NCT04410523 y NCT04946318). En un estudio doble ciego, controlado con placebo, el ecleralimab resultó seguro y eficaz y redujo la broncoconstricción inducida por alérgeno, la eosinofilia en esputo y los niveles de FeNO en pacientes con asma atópica (GAUVREAU, 2023).

4.1.5. Comparaciones indirectas entre biológicos

Al no disponerse de estudios comparativos directos realizados con fármacos biológicos en el tratamiento del asma, se han realizado comparaciones indirectas de tratamientos utilizando diferentes enfoques (PAVORD, 2022). El principal problema de este tipo de estudios son los diferentes criterios de inclusión y exclusión. El más reciente de ellos (MENZIES-GOW, 2022), que empleó tanto la técnica del metanálisis en red como la de la comparación simulada de tratamientos, los autores incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados en los que se pudo emplear al menos una de las dos técnicas. Los autores concluyeron que el tezepelumab, dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab, y omalizumab presentaban una eficacia similar, sin diferencias en los riesgos relativos respecto a las exacerbaciones.

4.2. Nuevas moléculas para el tratamiento del asma

4.2.1. Imatinib

Los mastocitos son células tisulares de vida media larga que se han implicado en las reacciones de hipersensibilidad inmediata y en la fase de broncoconstricción inmediata que sucede tras la exposición a un alérgeno. Estas células se distribuyen por las vías respiratorias y se ha observado que, en el asma, su número está incrementado e infiltran las fibras musculares. Se han correlacionado con la hiperreactividad bronquial y con la gravedad del asma (BRIGHTLING, 2002). El proto-oncogén *KIT*, que codifica un receptor de membrana con actividad tirosina cinasa y es esencial para el desarrollo y la supervivencia de los mastocitos, puede ser inhibido con el imatinib, un inhibidor de la actividad tirosina cinasa de KIT.

Se ha realizado un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración en el que se empleó imatinib (200 mg diario durante 2 semanas, seguido después de 400 mg/día) en pacientes con asma grave no controlada, siendo el objetivo primario la hiperreactividad bronquial a los 3 y 6 meses de tratamiento (CAHILL, 2017). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo activo a los 6 meses, así como una reducción de los niveles de triptasa sérica y de los mastocitos de las vías respiratorias (esto último sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el activo). Los pacientes del grupo activo presentaron una mejoría numérica, aunque

no estadísticamente significativa, del número de exacerbaciones, del FEV1, del grosor de la vía respiratoria, del pico de flujo, y del control y de la calidad de vida. No se observaron diferencias en cuanto al recuento de eosinófilos, FeNO, LTE4 o PGD2. Los efectos secundarios más frecuentes fueron los calambres musculares y la hipofosfatemia.

4.2.2. Masitinib

El masitinib, al igual que el imatinib, es un inhibidor de tirosina cinasa que se administra por vía oral, e inhibe la actividad mastocitaria a través de c-Kit, así como la activación a través del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR).

En un reciente estudio aleatorizado y controlado con placebo, realizado en adultos con asma grave no controlada con dosis altas de corticoides inhalados y LAMA más corticoides orales ($\geq 7,5$ mg/d) a los que se les administró masitinib (6 mg/kg/d) (DAVIDESCU, 2022), los autores concluyeron que el masitinib redujo el riesgo de exacerbaciones con un perfil de seguridad aceptable. La deducción de las exacerbaciones fue de un 35 % respecto al grupo placebo, que, en el caso de los pacientes que recibían una dosis de OCS >1000 mg/año, se elevó al 50-70 %, especialmente si presentaban eosinofilia. Se observó también una discreta mejoría de la función pulmonar, sobre todo en el grupo con eosinofilia, así como de la calidad de vida en la muestra global.

4.3. Compuestos administrados por vía inhalatoria en fases iniciales de desarrollo

Hay diversos enfoques terapéuticos, muy incipientes, para el abordaje del asma. Sin embargo, por cuestiones de espacio, no resulta factible abordarlos en esta revisión y se remite a los lectores a una revisión muy reciente (TROY, 2023). Baste citar como ejemplos compuestos como la ensifentrina (BJERMER, 2019), un inhibidor dual de las fosfodiesterasas 3 y 4; el velsecorat (PROTHON, 2022), un modulador no esteroideo con selectividad por el receptor de glucocorticoides; un anti-IL4RA administrado por vía inhalatoria (BRUNS, 2019); o un agonista del receptor de tipo *toll* 9 (TLR9) (PSALLIDAS, 2021).

5. Sumario

En los últimos tiempos se han realizado notables avances en el tratamiento del asma, particularmente desde la introducción de los biológicos. Existen datos que indican que se está avanzando de modo exponencial en la investigación de nuevos compuestos, con la introducción de nuevos biológicos, como el tezepelumab (en investigación también su administración por vía inhalatoria), que abre la era de inhibición de las alarminas. Se están estudiando también compuestos que inhiben la IL-33 o su receptor y otros. También se está explorando la introducción de moléculas pequeñas, como los inhibidores duales de fosofodiesterasas, de c-kit, moduladores del receptor de glucocorticoides o agonistas de TLR9. Todo ello contribuirá a la mejoría de una enfermedad que, en un porcentaje importante de pacientes, no está controlada, particularmente en el asma T2 baja.

6. Bibliografía

- 1) AGACHE, I. (2019). «Severe asthma phenotypes and endotypes», *Semin Immuno* 46:101301.
- 2) BJERMER, L. et al (2019). «Efficacy and safety of a first-in-class inhaled PDE3/4 inhibitor (ensifentrine) vs salbutamol in asthma», *Pulm Pharmacol Ther* 58, p.p. 101814
- 3) BRIGHTLING, C.E. et al (2002). «Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma», *N Engl J Med* 346, p.p. 1699-1705.
- 4) BRUNS, I.B. et al (2019). «Multiple ascending dose study of the inhaled IL-4Ra antagonist, AZD1402/PRS-060, in mild asthmatics demonstrates robust FeNO reduction and a promising clinical profile for the treatment of asthma», *European Respiratory Journal* 54:Suppl. p.p. 63.
- 5) BRUSSELLE, G.G. et al (2022). «Biologic Therapies for Severe Asthma», *N Engl J Med* 386, pp.157-171.
- 6) BUSSE, W.W. et al (2022). «Uncontrolled asthma across GINA treatment steps 2-5 in a large US patient cohort», *J Asthma* 59, p.p.1051-1062.
- 7) CAHILL, K.N. et al (2017). «KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma», *N Engl J Med* 376, p.p. 1911-1920.

- 8) CHUNG, K.F. et al (2014). «International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma», *Eur Respir J* 43, pp. 343-373.
- 9) CHUNG, K.F. (2018). «Diagnosis and management of severe asthma», *Semin Respir Crit Care Med* 39, pp. 91-9.
- 10) CORREN, J. et al (2017). «Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma», *N Engl J Med* 377, pp. 936-946.
- 11) DAVIDESCU L. et al ((2022). «Efficacy and Safety of Masitinib in Corticosteroid-Dependent Severe Asthma: A Randomized Placebo-Controlled Trial», *J Asthma Allergy*, 15, p.p. 737-747.
- 12) DIVER, S. et al (2021). «Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial», *Lancet Respir Med* 9, pp. 1299-1312.
- 13) GAUVREAU, G.M. et al (2020). «Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma», *Expert Opin Ther Targets* 24, p.p.777-792.
- 14) GAUVREAU, G.M. et al (2023). «Inhaled anti-TSLP antibody fragment, ecelralimab, blocks responses to allergen in mild asthma», *Eur Respir J* 61, p-p- 2201193.
- 15) GEMA 4.4: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2) (2018). Madrid: LUZÁN 5.
- 16) GEMA 5.2: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2) (2022). Madrid: LUZÁN 5.
- 17) GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022). URL: <https://ginasthma.org>
- 18) KEHRKOF, M. et al. (2018). «Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population», *Thorax* 73, pp. 116-24.
- 19) KELSEN, S.G. et al (2021). «Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial», *J Allergy Clin Immunol* 148, p.p. 790-798.
- 20) MARTÍNEZ-MORAGÓN, E. et al (2009). «Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study», *Arch Bronconeumol*, 45, pp. 481-6.
- 21) MENZIES-GOW, A. et al. (2021). «Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma», *N Engl J Med*, 384, pp.1800-1809.

- 22) MENZIES-GOW, A. et al. (2022). «Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison», *J Med Econ* 25, p.p. 679-690.
- 23) O'BYRNE, P.M. et al (2023). «Development of an inhaled anti-TSLP therapy for asthma», *Pulm Pharmacol Ther* 78, p.p.102184.
- 24) PAVORD, I.D. et al (2022). «Controversies in Allergy: Choosing a Biologic for Patients with Severe Asthma», *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, p.p. 410-419.
- 25) PÉREZ DE LLANO, L.A. et al (2016). «Cost effectiveness of outpatient asthma clinic», *Arch Bronconeumol* 2016 52, pp. 660-1.
- 26) PROTHON, S. et al (2022). «Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the selective glucocorticoid receptor modulator velsecorat (AZD7594) following inhalation in healthy volunteers», *Drug Des Devel Ther*, 16, p.p. 485–497.
- 27) PSALLIDAS I. et al (2021). «A phase 2a, double-blind, placebo controlled randomized trial of inhaled TLR9 agonist AZD1419 in asthma», *Am J Respir Crit Care Med* 203, p.p. 296–306.
- 28) QUIRCE, S. et al (2011). «Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain», *J Investig Allergol Clin Immuno* 21, pp. 466-71.
- 29) SILKOFF, P.E. et al (2019). «Three major efforts to phenotype asthma: Severe Asthma Research Program, Asthma Disease Endotyping for Personalized Therapeutics, and Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome», *Clin Chest Med* 40, pp.13–28.
- 30) TROY, M. et al (2023). «Recent advances predict a bright future for nebulizers», *Curr Opin Pulm Med* 29, p.p. 123-132.
- 31) VOORHAM, J. et al (2019). «Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma», *Allergy* 74, pp.73-83. 24.
- 32) WECHSLER, M.E. et al (2021). «Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma», *N Engl J Med* 385, p.p. 656-1668.
- 33) WECHSLER, M.E. et al (2022). «Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study», *Lancet Respir Med* 10, pp. 650-660.