

Actualización en el tratamiento del asma grave no controlada

A. Pérez-Ricart^{1,2}, G. Cardona Peitx¹, A. Morales Triadó¹, C. Codina-Jiménez¹,
C. Martínez Rivera³, C. Quiñones Ribas¹

¹Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). ²Unitat de Farmàcia. Divisió d'Acció Territorial del Medicament. Àrea Metropolitana Nord. Servei Català de Salut. Sant Cugat del Vallès (Barcelona). ³Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

RESUMEN

El asma es un síndrome inflamatorio crónico de las vías respiratorias caracterizado por una obstrucción variable y/o reversible del flujo aéreo. Los tratamientos habituales son los glucocorticoides, ya sean sistémicos o inhalados; los β-adrenérgicos, de acción corta y de acción prolongada, y se han introducido anticuerpos monoclonales para aquellos pacientes con asma grave no controlada (AGNC). Omalizumab, mepolizumab, benralizumab y reslizumab han demostrado ser eficaces y seguros a corto plazo para el control del AGNC. Por su parte, omalizumab también ha demostrado un buen control de esta patología a largo plazo con una tolerabilidad adecuada. Además, también se ha incorporado dupilumab. Otros biológicos que se han investigado pero todavía con resultados no concluyentes han sido lebrikizumab, tralokinumab, tezepelumab, fevipirant y timapirant. Frente a la innovación terapéutica inminente y la relevancia que están adquiriendo estos tratamientos, se hace imprescindible consolidar los conocimientos fisiopatológicos del AGNC, así como los principales fármacos actualmente disponibles y los que están por llegar.

Palabras clave: Asma, alergia, eosinofilia, inhibidores de la interleucina, inmunoglobulina E.

ABSTRACT

Update on the management of severe uncontrolled asthma

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterised by variable and/or reversible obstruction to airflow. Standard treatments include glucocorticoids (either systemic or inhaled), short-acting beta-adrenergic agonists and long-acting beta-adrenergic agonists, and monoclonal antibodies, whereby the latter is reserved for patients with severe uncontrolled asthma (SUA). Omalizumab, mepolizumab, benralizumab and reslizumab have been shown to be effective and safe in the short term for achieving control in SUA. Additionally, it has been demonstrated that good long-term control of this disease can be achieved with omalizumab, with the drug being well-tolerated. Furthermore, dupilumab has also been incorporated to the list of available agents. Other biologics that have been investigated but which have yielded inconclusive results include lebrikizumab, tralokinumab, tezepelumab, fevipirant and timapirant. In the light of imminent innovations in treatment and the significant impact these are having, it is essential to consolidate our pathophysiological knowledge of SUA as well as the main drugs currently available, in addition to drugs in the pipeline.

Keywords: Asthma, allergy, eosinophilia, interleukin inhibitors, immunoglobulin E.

Introducción

El asma es un síndrome inflamatorio crónico de las vías respiratorias causado por una hiperrespuesta bronquial acompañado de una constricción del músculo bronquial, secreciones y edema¹. El resultado es una

obstrucción del flujo aéreo (OFA), que puede ser total o parcialmente reversible de forma espontánea o gracias a la acción medicamentosa. Su prevalencia a nivel mundial oscila entre el 2 y el 12 %, siendo de un 10 % en niños y adolescentes en la Unión Europea².

Correspondencia:

A. Pérez-Ricart. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Correo electrónico: aperezri.germanstrias@gencat.cat

Los episodios de asma son más comunes en pacientes menores de 18 años y en mujeres¹. Su etiología se desconoce, aunque hay diferentes factores de riesgo que propician su desarrollo (tabla 1); entre ellos, los factores genéticos están adquiriendo cada vez más importancia, llegando a porcentajes de entre un 35 y un 95 %^{1,2}. Los factores desencadenantes son estímulos inocuos para la población general, como los aeroalérgenos perennes, algunos alimentos o fármacos. Agentes como la contaminación, las infecciones respirato-

rias de repetición y el humo del tabaco también pueden desencadenar una cascada inflamatoria que desemboque en asma.

Fisiopatología

Una vez estos factores entran en contacto con el epitelio de las vías respiratorias, se produce una respuesta inflamatoria mediada por diferentes vías. Así, mediante la activación de los linfocitos T-helper (Th₂) se producen citocinas proinflamatorias tipo 2 como varias interleucinas (IL) (IL-4, IL-5 y IL-13), que orquestan una inflamación eosinofílica y la producción de inmunoglobulina E (IgE). Las interleucinas mencionadas también pueden ser sintetizadas por células linfoides tipo 2 (ILC2), produciendo una inflamación eosinofílica por una vía diferente. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan una inflamación mediada por IL-7 e interferón gamma, sin participación de Th₂^{1,2}. Como respuesta a la inflamación, y a veces independientemente de ella, los pacientes con asma pueden desarrollar una remodelación de la mucosa y submucosa de las vías respiratorias con alteraciones que conducen a un estrechamiento excesivo de la luz bronquial con OFA y a la pérdida progresiva de la función pulmonar^{1,2}.

Diagnóstico

Los síntomas guía del asma incluyen sibilancias, disnea o dificultad respiratoria, tos y opresión torácica, que son variables en tiempo e intensidad, reversibles espontáneamente o con medicamentos y de predominio nocturno o de madrugada^{1,2}. Estos síntomas no son específicos del asma; de ahí la necesidad de pruebas funcionales, especialmente la espirometría, que permite valorar el grado de OFA mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC). Un FEV₁ reducido confirma la obstrucción y ayuda a establecer la gravedad del asma, indicando un mayor riesgo de exacerbaciones. Otros parámetros destacados a valorar son la reversibilidad de esta obstrucción mediante varias pruebas de broncodilatación, la variabilidad de la función pulmonar midiendo la amplitud del flujo espiratorio máximo (PEF), la hiperreactividad bronquial con la prueba de provocación bronquial con manitol y, más recientemente, la fracción exhalada de óxido nítrico

Tabla 1

Factores que propician la aparición de asma y factores desencadenantes de asma²

Factores que propician la aparición de asma

Factores con nivel de evidencia A	Dieta del lactante
Factores con nivel de evidencia A/C	Consumo de tabaco durante la gestación Dieta de la madre
Factores con nivel de evidencia B	Obesidad
Factores con nivel de evidencia B/C	Prematuridad Lactancia
Factores con nivel de evidencia C	Atopia Menarquia temprana Hiperrespuesta bronquial Rinitis Edad de la madre Preeclampsia Cesárea Ictericia neonatal Función pulmonar del neonato

Factores desencadenantes de asma

Factores con nivel de evidencia A	Contaminación ambiental Antiácidos
Factores con nivel de evidencia B/C	Antibióticos
Factores con nivel de evidencia C	Aeroalérgenos Alérgenos laborales Infecciones respiratorias Tabaco Paracetamol Terapia hormonal sustitutiva

(FE_{NO}), que permite evaluar el grado de inflamación bronquial del fenotipo alérgico Th2 y, en parte, relacionado con la inflamación eosinofílica².

Clasificación

El asma se clasifica en función de la gravedad, el grado de control y el fenotipo presentado. En función de la gravedad se clasifica en cuatro categorías (intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave), que incluyen uno o varios escalones teniendo en cuenta las necesidades de tratamiento de mantenimiento para el control de los síntomas y exacerbaciones. Según el control de la enfermedad actual y la posible evolución de las exacerbaciones y la función pulmonar futuras, se clasifica en asma bien controlada, parcialmente controlada y mal controlada. Para facilitar la evaluación de este control, se dispone de cuestionarios como el Asthma Control Test (ACT) y el Asthma Control Questionnaire (ACQ)². Por último, los pacientes pueden clasificarse según su fenotipo clínico-inflamatorio, que permite distinguir entre alérgico, eosinofílico no alérgico y no T2 o neutrofílico, siendo los dos primeros los más frecuentes (tabla 2)³.

Tratamiento

El objetivo principal es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir exacerbaciones, OFA y mortalidad. Se basa en educación sanitaria, control ambiental y tratamiento farmacológico. Este último dependerá del escalón de gravedad, y se basa en el uso de medicamentos de rescate utilizados a demanda, con la combinación de fármacos de mantenimiento a partir del segundo escalón. Tradicionalmente, los medicamentos de mantenimiento incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) u orales (CO), antagonistas de los receptores de los leucotrienos, agonistas β₂-adrenérgicos de acción prolongada (LABA) y tiotropio; mientras que en los de rescate se encuentran los β₂-adrenérgicos de acción corta (SABA) o combinaciones de GCI y LABA utilizados a demanda^{2,3}. Recientemente se han introducido anticuerpos monoclonales para tratar a pacientes con asma grave mal controlada (tabla 3) a pesar de una buena adherencia al tratamiento previo y de una técnica inhalatoria correcta, que son el objeto de esta revisión^{2,4}.

Tabla 2

Características diferenciales entre el asma de fenotipo alérgico y eosinofílico no alérgico de inicio tardío^{2,3}

	Prevalencia en asma grave	Mecanismo de acción	Diagnóstico diferencial	Clínica	Biomarcadores
Fenotipo alérgico	40-50 %	<ul style="list-style-type: none"> • Producción de IL-4, IL-5, IL-13 • Cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE 	Sensibilización a alérgeno (<i>prick test</i> y/o IgE específica) IgE ≥30 UI	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas alérgicos • Variante grave: aspergilosis broncopulmonar alérgica 	<ul style="list-style-type: none"> • IgE específica • Citocinas Th2: IL-4, IL-5, IL-13 • Periostina • Eosinófilos y neutrófilos en esputo
Fenotipo eosinofílico de inicio tardío	25 %	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico • Elevada producción de IL-5 	Eosinófilos en biopsias bronquiales y en esputo, a pesar de glucocorticoides a dosis altas	<ul style="list-style-type: none"> • Rinosinusitis crónica y pólipos nasales • Menos síntomas alérgicos • Subgrupo: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-5 • Cisteinil-leucotrienos • Eosinófilos en sangre y esputo a pesar de corticoides a dosis altas

Tabla 3

Definición de asma grave^{2,3}

Se define como la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA a dosis elevadas durante el último año, o CO durante al menos 6 meses del mismo periodo

La falta de control se objetiva por:

- ATC <20 o ACQ >1,5
- ≥2 exacerbaciones graves o haber recibido dos o más ciclos de CO (de ≥3 días cada uno) en el año previo
- ≥1 hospitalizaciones por exacerbación grave durante el último año
- Limitación crónica del flujo aéreo (FEV₁/FVC <0,7 o FEV₁ <80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV₁ >80 %)

Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado del que se disponen más de 15 años de experiencia, que se une selectivamente a la IgE, evitando su unión con su receptor de alta afinidad y reduciendo así la cantidad libre de IgE que desencadena la cascada alérgica. Está indicado en pacientes >6 años con asma grave alérgica persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad *in vitro* a aeroalérgenos perennes, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y con valores de IgE entre 30 y 1500 UI^{2,5}. La dosis se calcula a partir de las IgE basales (UI/mL) del paciente (tabla 4). El desarrollo de anticuerpos anti-omalizumab es poco frecuente³.

Los estudios pivotaes mostraron que omalizumab conseguía una reducción relativa respecto a placebo de entre el 46,1 y el 80,5 % de exacerbaciones asmáticas graves y del 19,6-57,6 % en la tasa anual de exacerbaciones asmáticas, y una mejora en la calidad de vida del 29,6 %^{3,6-12}. Además, el uso de omalizumab se acompañó de una reducción del uso de GCI y de una mejora del FEV₁, aunque este resultado no fue consistente en todos los estudios^{6,8-11,13}. Los efectos adversos más frecuentes de omalizumab son cefalea, dolor en el sitio de inyección, artralgia, infecciones de las vías altas del tracto respiratorio, dermatitis, mareo y fracturas⁵. En niños de 6 a 12 años también se observaron cefalea, dolor abdominal superior y pirexia⁵.

Los estudios de práctica clínica y varios metaanálisis confirman el mantenimiento e incremento de la efectividad de omalizumab tanto al año de tratamiento como más allá de los tres años, especialmente la tasa de exacerbaciones y las altas respuestas en la *Global Evaluation of Treatment Effectiveness* o en el Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma (AQLQ)¹⁴⁻¹⁶.

La mayoría de los estudios también encuentran mejorías en el FEV₁, en el ACT, una disminución del uso de GCI y mejoras, aunque más discretas, de las exacerbaciones graves que requieren hospitalización¹⁴⁻¹⁶. A largo plazo, omalizumab presentó el mismo patrón de tolerabilidad, con una frecuencia del 4 % de efectos adversos y del 0,2 % de reacciones anafilácticas¹⁵.

En la actualidad se plantea la posibilidad de discontinuar omalizumab tras 5 años de tratamiento, ya que teóricamente la producción de IgE disminuiría hasta llegar a un equilibrio que volvería a los niveles basales a los 15 años de la discontinuación^{17,18}. Según los pocos estudios realizados hasta el momento, algunos pacientes podrían beneficiarse, aunque la población evaluada es baja y el seguimiento corto¹⁷.

Mepolizumab

Mepolizumab es un fármaco indicado como tratamiento adicional del asma eosinofílica refractaria grave en pacientes adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años. Es un tratamiento de mantenimiento que no debe utilizarse para tratar las exacerbaciones agudas del asma¹⁹. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que se une selectivamente a la IL-5, evitando la unión a su receptor, inhibiendo de este modo la señal y, por tanto, reduciendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos²⁰.

Ha demostrado su eficacia en tres estudios pivotaes aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En dos de ellos, DREAM y MENSA, se observó una reducción relativa del riesgo de exacerbaciones graves de aproximadamente el 50 % en pacientes con asma grave eosinofílica, no adecuadamente controlada, a pesar de recibir dosis elevadas de corticoides in-

halados y/o corticoides sistémicos orales^{21,22}. Este efecto reductor de exacerbaciones fue mayor (73 %) en los subgrupos de pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados ($\geq 500/\mu\text{L}$) con respecto a cifras basales de eosinófilos entre 300 y 500/ μL y $< 300/\mu\text{L}$. No se observó un efecto beneficioso en pacientes con niveles inferiores a 150/ μL . En el tercer estudio, SIRIUS, un 64 % de los pacientes tratados con mepolizumab experimentó algún grado de reducción en su dosis diaria de corticoides sistémicos, en comparación con el 44 % en el grupo placebo²³. En cuanto a la calidad de vida, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en dos de los tres ensayos clínicos (MENZA y SIRIUS), las cuales pueden considerarse relevantes desde el punto de vista clínico¹⁹. Más recientemente se ha demostrado la efectividad de este fármaco tras un cambio de tratamiento en pacientes con asma grave sin respuesta completa a omalizumab²⁴. En relación con los pacientes pediátricos, destacan dos estudios doble ciego controlados con placebo donde participaron adolescentes de 12 a 17 años; el análisis combinado mostró una reducción del 40 % de las exacerbaciones en el grupo tratado con mepolizumab¹⁹.

Desde el punto de vista de la seguridad, mepolizumab presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, con una incidencia de eventos adversos de intensidad leve o moderada similar a la de placebo. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea y nasofaringitis. La frecuencia de eventos adversos graves fue del 6 %, con un porcentaje de discontinuación por este motivo del 1 %^{24,25}. Aunque un 6 % de los pacientes tratados con la dosis de 100 mg s.c. llegaron a desarrollar anticuerpos anti-mepolizumab, en la mayoría de los casos los títulos alcanzados fueron bajos y de carácter transitorio.

Mepolizumab se administra por vía subcutánea. La dosis recomendada en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años es de 100 mg administrados cada 4 semanas. En niños de 6 a 11 años la dosis recomendada es de 40 mg cada 4 semanas¹⁹ (tabla 4).

Benralizumab

Benralizumab es un fármaco indicado para pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de GCI en dosis altas y LABA. Es un anticuerpo monoclonal humanizado afucosilado

que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de la IL humana 5 (IL-5R α). El receptor IL-5 se expresa específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos, por lo cual el tratamiento con benralizumab produce una depleción casi completa de los eosinófilos en sangre y de sus progenitores hematopoyéticos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos^{26,27}.

La eficacia de benralizumab respecto a placebo se ha evaluado y demostrado en 3 ensayos clínicos de fase 3. Estos se llevaron a cabo en un total de 2730 pacientes con asma grave eosinofílica y con dosis de 30 mg una vez cada 4 semanas para las 3 primeras dosis (inducción), y luego cada 4 u 8 semanas (mantenimiento)²⁸⁻³⁰. La tasa de exacerbaciones fue evaluada en dos de estos ensayos, los cuales demostraron que benralizumab reduce la tasa anual de exacerbaciones del asma durante 48 semanas respecto a placebo, además de mejorar significativamente el FEV₁, en particular en la subpoblación con ≥ 300 eosinófilos/ μL en sangre y antecedentes de 3 o más exacerbaciones en el año anterior^{28,29}. El tercer ensayo clínico evaluó la reducción de glucocorticoides y demostró que benralizumab disminuye significativamente la mediana de las dosis finales de glucocorticoides orales desde el inicio en un 75 %, en comparación con una reducción del 25 % en el grupo de placebo³⁰. Aunque en los tres ensayos se estudiaron dos pautas posológicas, la pauta posológica recomendada para el mantenimiento es cada 8 semanas ya que no se observó ningún beneficio adicional con una administración más frecuente²⁷.

Respecto a la seguridad, las frecuencias de los eventos adversos fueron similares entre cada grupo de benralizumab y el grupo placebo^{28,29}. Numerosos estudios han demostrado un adecuado perfil de seguridad con una reducción significativa del recuento de eosinófilos y clínicamente relevante¹³. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento son cefalea (8 %) y faringitis (3 %)²⁷. Sin embargo, se debe mantener la vigilancia para evaluar la aparición de efectos adversos (EA) en cualquier paciente que reciba terapia inmunomoduladora; además, la seguridad y la eficacia a largo plazo de benralizumab requieren más investigación³¹.

Cabe destacar que benralizumab es un fármaco que presenta un inicio de acción muy rápido debido a su mecanismo de acción. Se ha demostrado en estudios clínicos y de práctica clínica real que desde las primeras semanas mejora el control de los síntomas, la calidad de vida y la función pulmonar, con una reducción progresiva, e incluso eliminación, de los glucocorticoides orales¹³. Además, Liu et al. observaron una reducción de la incidencia de la sinusitis y de la bronquitis en pacientes asmáticos en su metaanálisis de evaluación de efectos adversos³¹. También la pauta posológica de benralizumab favorece la adherencia, ya que se administra cada ocho semanas mediante inyección subcutánea.

Posología y vía de administración: la dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas (tabla 4).

Reslizumab

Reslizumab es un fármaco indicado para el AGNC tipo eosinofílica en pacientes mayores de 18 años^{2,32}. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-IL-5, cuyo mecanismo de acción es impedir la unión de la IL a los receptores de superficie de los eosinófilos, promoviendo la disminución de la supervivencia y de la actividad de estas células³².

Le eficacia se ha estudiado en distintos ensayos pivotaes en pacientes con un recuento superior a 400 eosinófilos/ μ l³³⁻³⁷. Estos ensayos demostraron una reducción promedio de un 54 % de las exacerbaciones en la población general. En los estudios *post hoc* se demostró una reducción del 56 % en los pacientes que se encontraban en los escalones 4 y 5 de la GINA, y una reducción del 59 % en los pacientes con asma refractaria.

En uno de los estudios pivotaes se midió la función pulmonar a través de la variable FEV₁, donde se obtuvieron mejoras estadísticamente significativas y mantenidas durante 48 semanas. Además, se midieron el ACQ y el AQLQ, mostrando igualmente mejorías durante el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Hay que tener en cuenta que en los distintos ensayos realizados no se obtuvo una reducción de la dosis de glucocorticoides orales. Por último, cabe recalcar que en pacientes que habían fracasado con omalizumab,

actualmente hay evidencia de que reslizumab mejora el control del asma medida con ACQ en 24 semanas³⁸.

El perfil de seguridad de reslizumab es bueno, observándose como efecto adverso más frecuente la elevación de la creatinfosfocinasa en sangre, cuya elevación es transitoria y asintomática, sin causar la suspensión del tratamiento³². Menos del 1 % de los pacientes sufrieron reacciones anafilácticas. En cuanto a los efectos adversos graves, solo se notificaron en el 7 % de los pacientes; el más frecuente fue el asma, seguida de neumonía, tos, sinusitis y gripe. Durante el tratamiento con reslizumab se diagnosticó una neoplasia maligna en 24 pacientes, pero la relación con el tratamiento se consideró improbable debido al distinto origen de estas neoplasias³.

Reslizumab se administra por vía intravenosa durante 20-50 minutos cada 4 semanas a una dosis de 3 mg/kg, ajustando la dosis a las presentaciones actualmente comercializadas, viales de 100 mg y 25 mg, y no es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal o hepática ni en la edad avanzada³². En pacientes embarazadas se debe evitar su uso, pero durante la lactancia se podría utilizar en caso de necesidad y siempre teniendo en cuenta la relación beneficio-riesgo de la paciente^{3,32} (tabla 4).

Anti-IL-4: dupilumab

La EMA lo ha autorizado para el tratamiento del asma grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas. Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une al receptor α de la IL-4 disminuyendo la activación de los mediadores de la inflamación tipo 2 como macrófagos y eosinófilos⁴⁰. Ha demostrado una reducción de las exacerbaciones, mejoras en la calidad de vida, del control de síntomas y de la función pulmonar medida por el FEV₁. También ha demostrado un descenso de glucocorticoides en pacientes corticodependientes, y una mejor respuesta en los casos con mayores valores de eosinófilos y FE_{NO} (fracción de óxido nítrico exhalado)².

Futuros tratamientos

Las opciones más prometedoras de los nuevos tratamientos para el asma están representadas por las terapias frente a dianas selectivas. A continuación, se repasan los tratamientos que se encuentran en una fa-

Tabla 4

Principales características de los anticuerpos monoclonales con indicación para el tratamiento del asma

Fármaco	Indicación según ficha técnica		Dianas	Pediatría	Vía	Dosificación
	Alérgica	Eosinofílica				
Omalizumab	Tratamiento adicional en asma alérgica grave persistente		Anti-IgE	≥6 años	s.c.	75-600 mg cada 2-4 semanas La dosis se determina según la IgE basal y el peso según las tablas de la ficha técnica
Mepolizumab		Tratamiento adicional en asma eosinofílica refractaria grave	Anti-IL-5	≥6 años	s.c.	≥12 años: 100 mg/4 semanas 6-11 años: 40 mg/4 semanas
Benralizumab		Tratamiento adicional en asma eosinofílica grave no controlada con CI a dosis altas y LABA	Anti-IL-5R α	No se han determinado la eficacia ni la seguridad en <18 años	s.c.	Inducción: 30 mg/4 semanas para las 3 primeras dosis Mantenimiento: 30 mg/8 semanas
Reslizumab		Tratamiento adicional en asma eosinofílica grave no controlada con CI a dosis altas y otro tratamiento de mantenimiento	Anti-IL-5	No se han determinado la eficacia ni la seguridad en <18 años	i.v.	3 mg/kg/4 semanas Se ajusta la dosis a los viales comercializados según la tabla de la ficha técnica. Se administra durante 20-50 minutos
Dupilumab		Tratamiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o elevada fracción de óxido nítrico exhalado (Fe _{No}), no controlada con CI en dosis altas y otro tratamiento de medicamento	Anti-IL4	≥6 años	s.c.	Inducción: 400 mg Mantenimiento: 200 mg/2 semanas Asma grave con CO o asma grave y dermatitis atópica o rinosinusitis crónica con poliposis nasal: Inducción: 600 mg Mantenimiento: 300 mg/2 semanas Pediatría: según peso (ficha técnica)

CI: corticoides inhalados; CO: corticoides orales; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; i.v.: por vía intravenosa; s.c.: por vía subcutánea.

Evaluación de la respuesta	Uso en IR	Uso en IH	Uso en edad avanzada	Embarazo	Lactancia	Efectos adversos más frecuentes
A las 16 semanas de iniciar el tratamiento se deberá valorar su efectividad	Sí	Sí	Sí	Evitar, a no ser que sea claramente necesario	No	Cefalea, mareo, artralgia, dolor abdominal superior y reacciones en el lugar de la inyección
La necesidad de continuar el tratamiento debe considerarse al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones	Sí	Sí	Sí	Evitar, valorar el equilibrio beneficio-riesgo	No	Cefalea, nasofaringitis, reacciones en el lugar de la inyección
La necesidad de continuar el tratamiento debe considerarse al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones	Sí	Sí	Sí	Evitar, valorar el equilibrio beneficio-riesgo	No	Cefalea, faringitis, reacciones en el lugar de la inyección
La necesidad de continuar el tratamiento debe considerarse al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones	Sí	Sí	Sí	Evitar	Evitar los primeros días tras el parto. Posteriormente se puede usar si procede	Elevación transitoria en sangre de la creatinfosfocinasa
La necesidad de continuar el tratamiento debe ser considerada al menos una vez al año, en función de la gravedad de la enfermedad y del nivel de control de las exacerbaciones	Sin datos	Sí Datos limitados en IR grave	Sí	Valorar el equilibrio beneficio-riesgo	No	Conjuntivitis, herpes oral, eosinofilia, artralgias Reacciones en el lugar de la inyección

se de desarrollo más avanzada. Entre estas terapias destacan los medicamentos biológicos dirigidos a bloquear citocinas proinflamatorias como IL-13 o la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), o pequeñas moléculas como los antagonistas de la prostaglandina D2³⁹.

Anti-IL-13: lebrikizumab y tralokinumab

Lebrikizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IL-13 con alta afinidad bloqueando la señalización. Estudios iniciales de fase 2 han demostrado una mejoría del 5,5 % de la función pulmonar medida por el FEV₁, siendo significativamente mayor en los pacientes cuyos niveles de periostina circulante estaban por encima de la media y también en los que tenían el fenotipo Th2 alto. La tasa de exacerbaciones fue un 60 % más baja en los tratados con lebrikizumab también en el subgrupo de pacientes Th2 alto⁴¹. Sin embargo, en estudios de fase 3 lebrikizumab no confirmó los resultados positivos previos sobre la mejora de la función pulmonar³⁹.

El otro anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-13, tralokinumab, no ha logrado demostrar una reducción significativa de las exacerbaciones del asma comparado con placebo en los estudios de fase 2⁴².

Anti-TSLP: tezepelumab

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido frente a la TSLP, citocina implicada en la respuesta alérgica en la piel, el intestino y la parte superior e inferior del tracto respiratorio. Se han observado niveles elevados de TSLP en tejido bronquial de sujetos asmáticos⁴³. Actualmente está en ensayos de fase 3, pero en estudios fase 2 ha demostrado una reducción en la tasa de exacerbaciones superior al 60 % frente al placebo y una mejora de la función pulmonar medida por el FEV₁².

Anti-IL-33: ipetekimab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-33, otra alarmina como la TSLP, y conduce a una activación de la vía inflamatoria T2 alta en el asma. Los estudios de fase 2 con este biológico están en curso, aunque los resultados preliminares no han mostrado una eficacia adecuada en asmáticos graves cuando se asociaron con dupilumab o frente a dupilumab solo⁴⁴.

Antagonistas de la prostaglandina D2: fevipiprant y timapiprant

Fevipiprant es un antagonista del receptor de la prostaglandina D2. La activación de este receptor conduce a la migración de las células Th2, ILC2, eosinófilos y basófilos; estimula la producción de citocinas T2, y promueve la migración y diferenciación de las células epiteliales de las vías respiratorias. Algunos estudios han demostrado una reducción de los eosinófilos en esputo y en biopsias bronquiales, y una mejora de la función pulmonar y de los parámetros clínicos⁴⁵. Aunque ninguno de los dos ensayos en fase 3 ha mostrado una reducción estadísticamente significativa de las exacerbaciones, sí se han observado reducciones consistentes y modestas en las tasas de exacerbaciones con la dosis de 450 mg⁴².

El tratamiento con timapiprant, otro antagonista del receptor de la prostaglandina 2, durante 12 semanas en pacientes con asma eosinofílica atópica no controlada se ha asociado con una reducción de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y con una mejora del FEV₁ (aunque no estadísticamente significativa)⁴⁶.

Hoy en día ninguno de estos fármacos ha continuado con el programa de ensayos clínicos para utilización en asma bronquial.

Consideraciones prácticas

Actualmente no se encuentran disponibles ensayos clínicos que comparen entre sí omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab y dupilumab, obteniéndose comparaciones indirectas en revisiones sistemáticas y metaanálisis como el de Bermejo et al., quienes concluyen que mepolizumab obtuvo un beneficio equivalente al de omalizumab en pacientes candidatos a ambos tratamientos. De hecho, las principales guías de práctica clínica no posicionan un tratamiento por encima de otro y dirigen el tratamiento en función del fenotipo asmático, hablándose de equivalencia o medicamentos similares donde la eficiencia de los tratamientos debería determinar la decisión final^{2,3,47}. Sin embargo, tanto la última guía de la Global Initiative for Asthma como la última *Guía Española para el Manejo del Asma* recogen diferentes aspectos a considerar que pueden ser útiles para una selección más personalizada (tabla 5). ■

Tabla 5

Recomendaciones para la selección de anticuerpos monoclonales en el asma grave no controlada

a) Recomendaciones de la Global Initiative for Asthma (GINA)⁴⁷:

AGNC

Paciente candidato a:	Factores que pueden predecir una buena respuesta:
-----------------------	---

Anti-IgE

<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilización en el <i>prick test</i> o test específico IgE • IgE total en suero y peso dentro de los rangos de administración • Exacerbaciones en el año anterior 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinófilos en sangre $\geq 260/\mu\text{l}$ ++ • $\text{FE}_{\text{NO}} \geq 20$ ppb + • Síntomas alérgicos + • Asma de inicio en la infancia +
--	---

Anti-IL-5/anti-5R α

<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones en el año anterior • Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$ o $\geq 300/\mu\text{l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinófilos elevados en sangre +++ • Más exacerbaciones en el año previo +++ • Asma de inicio en adulto ++ • Poliposis nasal ++
--	--

Anti-IL-4R

<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbaciones en el año anterior • Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$ o $\text{FE}_{\text{NO}} \geq 25$ ppb 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevados eosinófilos en sangre +++ • Elevado FE_{NO} +++
---	--

AGNC: asma grave no controlada; FE_{NO} : fracción exhalada de óxido nítrico.

b) Recomendaciones de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)²:

Aspectos a considerar en la selección del biológico

Bioquímicos	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de eosinófilos en sangre • Función pulmonar
Tratamiento concomitante	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de CO de mantenimiento
Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de: poliposis nasal/EREA, urticaria crónica, dermatitis atópica • Enfermedades asociadas a asma: granulomatosis eosinofílica con poliangéitís, neumonía eosinofílica, ABPA, esofagitis eosinofílica
Eficiencia y preferencia	Criterios de posología, preferencias de paciente y costes

Algoritmo

AGNC				
Asma Th ₂ alérgica y/o eosinofílica				
	Eosinófilos* $\geq 300/\mu\text{l}$		Eosinófilos* $< 300/\mu\text{l}$	
	Con alergia	Sin alergia	Con alergia	Sin alergia
	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilización a alérgeno, y • Presencia de clínica • IgE ≥ 30 UI 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de clínica a pesar de sensibilización a alérgeno, o • No sensibilización a alérgeno 	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilización a alérgeno, y • Presencia de clínica • IgE ≥ 30 UI 	Eosinófilos $\geq 150/\mu\text{l}$

(Continúa)

Tabla 5 (continuación)

Recomendaciones para la selección de anticuerpos monoclonales en el asma grave no controlada		
Omalizumab		
Mepolizumab		
Reslizumab		
Benralizumab		
Dupilumab		
Otras consideraciones		
Mayor eficacia	Mepolizumab	≥500 eos/μl o ≥150 eos/μl si valores históricos ≥300 eos/μl
	Reslizumab	≥400 eos/μl
	Benralizumab	≥300 eos/μl
	Dupilumab	≥300 eos/μl y/o FE _{no} ≥50 ppb y 150-300 eos y FENO >25 ppb
Comorbilidades del paciente	Actualmente, para benralizumab: mala función pulmonar, poliposis, CO de mantenimiento, dificultad para acceder a Unidad de Asma por largos desplazamientos	
Valoración de respuesta		
Tiempo	Anti-IgE	6 meses
	Anti-IL-5/anti-5Rα o dupilumab	4 meses
Criterios de respuesta	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuación en ACT ≥20 o cambio en relación con la puntuación basal ≥3 puntos • Ausencia de ingresos hospitalarios o visitas a Urgencias • Reducción de las exacerbaciones >50 % • Supresión del uso de CO o disminución de las dosis ≥50 % 	

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; ACT: Asma Control Test; AGNC: asma grave no controlada; CO: corticoides orales; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (y AINE); eos: eosinófilos; FE_{no}: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E. *Los glucocorticoides orales (GCO) a menudo suprimen los biomarcadores de la inflamación de tipo 2 (eosinófilos en sangre, en esputo y FE_{no}). Determinar antes de empezar con GCO o cuando el paciente esté con la dosis más baja posible. Puede ser útil revisar valores históricos en el caso del recuento de eosinófilos en sangre.

Bibliografía

- Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5(S1): S2-6.
- GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. 2021 [cited 2021 Jun 1]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
- Servei Català de la Salut. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab i benralizumab per al tractament de l'asma greu no controlada en pacients adults. 2019.
- Chung KF. Clinical management of severe therapy-resistant asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2017; 11(5): 1-8.
- The European Medicines Agency - EMA. Xolair®. 2014. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
- Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004; 59(7): 709-717.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa G Della, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(2): 184-190.
- Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91(2): 154-159.
- Solè M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001; 18(2): 254-261.
- Buhl R, Soler M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002; 20(1): 73-78.
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvald J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34(4): 632-638. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2004.1916.x>
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavín R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; 60(3): 309-316.
- Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5

- receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(6): 1237-1244.e2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513521>
14. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 5(1): 8191.
 15. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(5): 1362-1370.e2.
 16. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(5): 553-569. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1574571>
 17. Vennera M del C, Sabadell C, Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax*. 2018; 73(8): 782-784.
 18. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Amengual MJ, Montón C, Sogo A, et al. A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(2): 339-348.
 19. The European Medicines Agency - EMA. Nucala® assessment report. 2015; 33: 5918-5931. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180219140221/anx_140221_es.pdf
 20. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Taddei S, Facciolo N, Zucchi L. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma: evidence to date and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7(6): 260-277.
 21. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9842): 651-659. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
 22. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13): 1198-1207.
 23. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13): 1189-1197.
 24. Chapman KR, Albers FC, Chippis B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019; 74(9): 1716-1726.
 25. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald J. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(3): 397-404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1286327>
 26. Hassani M, Koenderman L. Immunological and hematological effects of IL-5(R α)-targeted therapy: an overview. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018; 73(10): 1979-1988.
 27. The European Medicines Agency - EMA. Fasenra®. 2006. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_es.pdf
 28. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chaney P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIRCOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2115-2127. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609408>
 29. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2128-2141. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609406>
 30. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376(25): 2448-2458. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28530840>
 31. Liu W, Ma X, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(22): e15868. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31145343>
 32. The European Medicines Agency - EMA. Cinquaero®. 2014. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140820/annex_130850_es.pdf
 33. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(10): 1125-1132.
 34. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5): 355-366.
 35. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma. *Chest*. 2016; 150(4): 799-810.
 36. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(6): 1572-1581.e3.
 37. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels. *Chest*. 2016; 150(4): 789-798.
 38. Pérez de Llano LA, Cosío BG, Domingo C, Urrutia I, Bobolea I, Valero A, et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: a multicenter, open-label pilot study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(7): 2277-2283.e2.
 39. Santus P, Saad M, Damiani G, Patella V, Radovanovic D. Current and future targeted therapies for severe asthma: managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacol Res*. 2019; 146: 104296. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104296>
 40. Walsh GM. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma – an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(2): 143-149.
 41. Quirce S, Bobolea I, Domínguez-Ortega J, Barranco P. Futuras terapias biológicas en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(8): 355-361.
 42. Brightling CE, Gaga M, Inoue H, Li J, Maspero J, Wenzel S, et al. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2021; 9(1): 43-56.
 43. Ojanguren I, Martin JG, Lemiere C. Thymic stromal lymphopoietin: a promising target in the treatment of asthma? *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(10): 545-546.
 44. Dragonieri S, Carpagnano GE. Biological therapy for severe asthma. *Asthma Res Pract*. 2021; 7(1): 12. Disponible en: <https://asthmarp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40733-021-00078-w>
 45. Gonem S, Berair R, Singapuri A, Hartley R, Laurencin MFM, Bacher G, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(9): 699-707.
 46. Singh D, Cadden P, Hunter M, Pearce Collins L, Perkins M, Pettipher R, et al. Inhibition of the asthmatic allergen challenge response by the CRTH2 antagonist OC000459. *Eur Respir J*. 2013; 41(1): 46-52.
 47. Darcey J, Qualltrough A. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients - diagnosis and management. *Glob Initiat Asthma*. 2021; 214: 493-509.