



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Facultat de Medicina  
Departament de Medicina  
Programa de Doctorat en Medicina**

**Tesis doctoral**

**Preguntes no resoltes en l'asma al·lèrgica  
greu tractada amb Omalizumab**

**Xavier Pomares Amigó**

**2018**





**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Preguntes no resoltes en l'asma al·lèrgica  
greu tractada amb Omalizumab**

**Tesi doctoral presentada per  
Xavier Pomares Amigó  
per optar al grau de Doctor en Medicina**

Treball realitzat sota la direcció dels  
**Dr Christian Domingo Ribas  
Dra. Rosa Maria Mirapeix Lucas**

Tesi inscrita en el programa de Doctorat de Medicina  
Departament de Medicina, Facultat de Medicina

**Sabadell, 2018**

## **Departament de Medicina**

**Christian Domingo i Ribas**, Professor agregat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), de la Unitat Docent de Parc Taulí,

### **CERTIFICA:**

Que la Tesi Doctoral titulada “**Preguntes no resoltes en l’asma al·lèrgica greu tractada amb Omalizumab**”,

presentada per Xavier Pomares i Amigó, inscrita al departament de Medicina de la UAB, co-dirigida per mí per optar al grau de doctor, representa una gran aportació al tema i reuneix mèrits suficients per ser presentada i defensada davant del tribunal corresponent.

I, perquè així consti als efectes oportuns, signo aquest certificat a Sabadell, 10 de Maig 2018.

Dr. Christian Domingo i Ribas

**Departament de Ciències Morfològiques**

**Rosa María Mirapeix Lucas**, Professora titular del Departament de Ciències Morfològiques, de la Unitat Docent de Bellaterra,

**CERTIFICA:**

Que la Tesi Doctoral titulada “**Preguntes no resoltes en l’asma al·lèrgica greu tractada amb Omalizumab**”,

presentada per Xavier Pomares i Amigó, inscrita al departament de Medicina de la UAB, co-dirigida per mí per optar al grau de doctor, representa una gran aportació al tema i reuneix mèrits suficients per ser presentada i defensada davant del tribunal corresponent.

I, perquè així consti als efectes oportuns, signo aquest certificat a Sabadell, 10 de Maig 2018.

Dra. Rosa M. Mirapeix Lucas

## **Dedicatòria**

Als meus pares a qui dec tot el que sóc com a persona i per  
estar sempre al meu costat, al meu germà per tot el compartit i  
als meus nebots font de nous estímuls i alegries.

## Agraïments

Al Dr. Christian Domingo, excel·lent metge i docent, tutor de la meva residència, company de servei durant tots aquests anys i ànima d'aquesta tesi. Agrair-te totes les hores i esforç dedicats durant tots aquests anys que ens ha permès poder tirar endavant aquesta tesi i que de ben segur serà la llavor de nous projectes en el futur. Admirar la teva incansable capacitat de treball. Moltes gràcies a tú i a la Dra Rosa M<sup>a</sup> Mirapeix per tot el vostre mestratge durant aquest camí.

A tots els companys que han passat per l'hospital de dia, metges, infermeres i auxiliars que han col·laborat en l'atenció dels malalts. A la Dra. Concepción Montón, la meva companya infatigable de treball durant tots aquests anys, per tot el viscut i per l'excel·lència en el treball. Moltíssimes gràcies per deixar-me compartir amb tu aquest projecte que es l'hospital de dia de pneumologia del qual em sento molt orgullós. Un agraïment molt especial a l'Adela García, infermera i ànima de l'hospital de dia, treballadora incansable, per la teva humanitat amb els malalts, sense tu aquesta tesi tampoc hauria estat possible.

A tots els meus companys de servei i a tots els residents, per tot el que m'heu ensenyat, es una gran sort poder treballar amb tots vosaltres. Al Dr. Albert Marín, el meu primer cap de servei, agrair-te tota la confiança que des de el primer dia em vas donar. Al Dr. Eduard Monsó, el meu cap de servei actual, per permetre que tot aquest projecte hagi pogut seguir endavant.

Un agraïment especial al meu pare que em va permetre descobrir la medicina i de qui he après els valors que ha de tenir un bon metge, i a la meva mare per les hores i hores de feina dedicades al consultori de pediatria amb el meu pare, d'això també n'he après molt. A tota la meva família pilar essencial dels meus valors.



## **Abreviacions:**

- **ACT:** Asthma control test (Test de Control de l'Asma)
- **AQT:** Asthma questionnaire test (Qüestionari de Control de l'Asma)
- **ARLT:** Antagonista de receptors dels leucotriens
- **Ag:** Antígen
- **AGNC:** Asma greu no controlada
- **AINEs:** Antiinflamatoris no esteroidals
- **CMH:** Complex major o principal d'histocompatibilitat
- **CIs:** Corticoides inhalats
- **CO:** Corticoides orals
- **CPA:** Cèl·lula presentadora d'antigen
- **CRB:** Complex receptor de cèl·lules B
- **FcεRI:** Receptor d'alta afinitat per la IgE
- **FcεRII:** Receptor de baixa afinitat per la IgE
- **FeNO:** Fracció exhalada d'òxid nítric
- **GETE:** Global evaluation of treatment effectiveness
- **Ig:** Immunoglobulina
- **IgE:** Immunoglobulina E
- **LABA:** β-agonista de llarga durada (acrònim anglès de Long acting β-agonist)
- **AcM:** Anticòsos monoclonals (acrònim anglès mAbs)
- **mIgE:** IgE de membrana
- **PEF:** Peak expiratory flow (flux expiratori màxim)
- **PFR:** Proves de funció respiratòria
- **SAHS:** Síndrome d'apnea-hipopnea associada a la son

<b>Índex</b>	<b>Pàgina</b>
Resum.....	3
Summary.....	4
<b>1. Introducció.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Asma greu: Concepte i definició.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Epidemiologia.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Diagnòstic de l'asma greu.....</b>	<b>7</b>
<b>1.4. Fenotips en asma greu.....</b>	<b>8</b>
<b>1.4.1. Asma al·lèrgica.....</b>	<b>8</b>
<b>1.4.2. Asma eosinofílica d'inici tardà.....</b>	<b>8</b>
<b>1.4.3. Asma greu associada a obesitat.....</b>	<b>9</b>
<b>1.4.4. Asma neutrofílica.....</b>	<b>10</b>
<b>1.5. Estudi de l'al·lèrgia.....</b>	<b>10</b>
<b>1.6. Fisiopatologia de l'asma al·lèrgica.....</b>	<b>11</b>
<b>1.6.1. Fase de sensibilització.....</b>	<b>12</b>
<b>1.6.2. Fase aguda o immediata de la reacció al·lèrgica .....</b>	<b>13</b>
<b>1.6.3. Fase tardana de la reacció al·lèrgica.....</b>	<b>14</b>
<b>1.6.4. Fase de cronicitat.....</b>	<b>16</b>
<b>1.6.5. Importància de la IgE.....</b>	<b>16</b>
<b>1.7. Avaluació del control clínic.....</b>	<b>16</b>
<b>1.8. Indicadors pronòstics.....</b>	<b>17</b>
<b>1.9. Planificació del seguiment.....</b>	<b>18</b>
<b>1.10. Tractament de l'asma greu.....</b>	<b>18</b>
<b>1.10.1. Tractament farmacològic de base.....</b>	<b>18</b>
<b>1.10.2. Educació sanitària.....</b>	<b>19</b>
<b>1.10.3. Tractament dels efectes secundaris dels glucocorticoides.....</b>	<b>19</b>
<b>1.10.4. Altres tractaments per l'asma greu.....</b>	<b>19</b>
<b>1.10.5. Anticossos monoclonals actuals i de futur immediat.....</b>	<b>20</b>
<b>1.10.6. Tractament de les comorbiditats.....</b>	<b>24</b>

	<b>Pàgina</b>
<b>2. Justificació genèrica del projecte</b> .....	25
<b>3. Hipòtesi de treball</b> .....	27
<b>4. Objectius</b> .....	29
<b>5. Publicacions</b> .....	31
<b>5.1. Primer estudi</b> .....	33
Article: <i>“Omalizumab Is Equally Effective in Persistent Allergic Oral Corticosteroid-Dependent Asthma Caused by Either Seasonal or Perennial Allergens: A Pilot Study”</i>	
Resum de resultats.....	34
<b>5.2. Segon estudi</b> .....	45
Article: <i>“A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients”</i>	
Resum de resultats.....	46
<b>6. Discussió</b> .....	57
6.1. Eficàcia del tractament amb omalizumab en l'asma al·lèrgica greu corticodependent causada per al·lèrgens perennes o estacionals.....	57
6.2. Protocol de reducció de dosi del tractament amb omalizumab en l'asma al·lèrgica corticodependent.....	60
<b>7. Conclusions</b> .....	67
<b>8. Línies de futur</b> .....	69
<b>9. Bibliografia</b> .....	71
<b>10. Annexes</b> .....	79

## Resum

Fins fa dotze anys, el tractament de l'asma es feia d'acord amb el fenotip del malalt basat en la gravetat. Quan va aparèixer el primer anticòs monoclonal, l'omalizumab, es va introduir la idea de començar a tractar el grup de malalts més greus d'acord amb criteris que permetien fer un "tractament a mida". Més del 50% de malalts amb asma tenen un asma al·lèrgica, es a dir una malaltia mediada per immunoglobulines E (IgE). Semblava doncs lògic i raonable desenvolupar un anticòs que bloquegés les IgE. A partir d'aquí, varen començar a publicar-se un elevadíssim nombre d'estudis valorant l'eficàcia i efectivitat de l'omalizumab. Durant aquest anys però, les indicacions han variat relativament poc i tampoc hi han hagut aportacions rellevants sobre el moment de retirar el fàrmac. Es a partir d'aquestes limitacions que es planteja aquesta tesi. La fitxa tècnica d'omalizumab deia -i continua dient- que el fàrmac està indicat en malalts amb asma al·lèrgica greu causada per al·lèrgens perennes; s'exclouen però els al·lèrgics a al·lèrgens estacionals.

El nostre primer treball compara dues cohorts de malalts amb asma al·lèrgica greu: una cohort sensibilitzada a al·lèrgens perennes i l'altre a al·lèrgens estacionals. La comparació del tractament amb omalizumab d'ambdós grups mostra que el comportament clínic i biològic es el mateix. La conclusió per tant es que els malalts amb asma crònica greu o molt greu sensibilitzats a al·lèrgens estacionals també s'han de tractar amb omalizumab.

El segon treball es un estudi de 8 anys de durada en el qual s'avalua per primera vegada un protocol de descens de dosi d'omalizumab. Fins l'actualitat, els pocs estudis fets de cara a establir una retirada de dosi del fàrmac consistien només en una retirada brusca després d'un mínim de cinc anys de tractament. El nostre protocol es doncs pioner i resolt dos gran dubtes de la literatura: en primer lloc evidencia que hi ha un terç de malalts en qui es pot retirar i en d'altres (un 20% aproximadament) reduir la dosi d'omalizumab; d'altre banda estableix com fer-ho de manera segura, doncs en el nostre estudi no varem tenir cap exacerbació greu.

Aquesta tesi doncs fa dues grans aportacions: per una banda, estableix una nova indicació del fàrmac i per altre estableix com procedir en aquells malalts estables després d'un temps mínim de tractament de dos anys de cara a la retirada del fàrmac.

## Summary

Until some twelve years ago, approaches to asthma treatment were based on the phenotype of the patient and the degree of severity. With the appearance of the first monoclonal antibody, omalizumab, the possibility of providing customized treatment to the most severe patients began to be considered. In more than 50% of patients asthma is allergic; that is, it is an immunoglobulin E (IgE)-mediated disease. Therefore it seemed logical and reasonable to develop an antibody able to block IgE. Over the last twelve years, a great many studies have been published evaluating the efficacy and effectiveness of omalizumab. During this period, however, the indications for its administration have varied relatively little and the issue of when the drug should be withdrawn remains unresolved. This question is addressed in the present PhD thesis. The omalizumab prospectus has always stated that the drug is indicated in patients with severe allergic asthma caused by perennial allergens, but not by seasonal allergens.

Our first study compares two cohorts of patients with severe allergic asthma: one sensitized to perennial allergens, and the other to seasonal allergens. The comparison of omalizumab treatment in the two groups shows that the clinical and biological behaviour is the same. The conclusion is therefore that patients with severe or very severe chronic asthma sensitized to seasonal allergens can also be treated with omalizumab.

The second study, carried out over eight years, is the first assessment of a dose reduction protocol for omalizumab. The few studies of this kind performed to date have assessed only sudden withdrawal after a minimum of five years of treatment. Our protocol thus breaks new ground and solves two important doubts raised in the literature: first, it provides evidence that the drug can be withdrawn in a third of patients and that in others (approximately 20%) the dose can be reduced; and second, it establishes how to do this safely, because in our study we did not record any severe exacerbations.

This thesis makes two significant contributions: first, it establishes a new indication for the drug; and second, it describes a procedure for the withdrawal of the drug in stable patients after a minimum treatment period of two years.

# 1.- Introducció

## 1.1. Asma greu: Concepte i definició

L'asma bronquial es defineix com una malaltia inflamatòria crònica de les vies respiratòries, en la patogènia de la qual intervenen diverses cèl·lules i mediadors inflamatoris. Està condicionada en part per factors genètics. Es manifesta amb hiperresposta bronquial i una obstrucció variable al flux aeri que pot ser total o parcialment reversible ja sigui per l'acció medicamentosa o espontàniament (1).

L'asma greu es aquella que requereix tractament amb múltiples fàrmacs i a dosis altes per poder mantenir el control de la malaltia. La severitat ve definida pels esglaons terapèutics 5 a 6 de la Guia Española para el Manejo del Asma (GEMA) (1) o els esglaons 4 a 5 de la Global Initiative for Asthma (GINA) (2), (veure figura 1). Aquests malalts reben dosis altes de corticoides inhalats (CIs) associats a un  $\beta$ -agonista de llarga durada (LABA-*long acting*  $\beta$ -agonist), associats o no a un antagonista de receptors dels leucotriens (ARLT), teofil·lina o corticoides orals (CO) per prevenir la pèrdua de control de l'asma. En alguns d'ells però, la malaltia no es controlarà a pesar de tot aquest tractament.

El consens de la *European Respiratory Society / American Thoracic Society Task Force on Severe Asthma* (3) considera l'asma greu no controlada (AGNC) quan es produeix alguna de les següents situacions:

- Pobre control dels símptomes: mesurats mitjançant escales que avaluen el control de la malaltia com el Test de Control de l'Asma (ACT) (4) o el Qüestionari de Control de l'Asma (AQT) (5). Es considera mal control un ACT  $\leq$  19 o AQT  $>$  1.5.
- Exacerbacions greus freqüents:  $\geq$  2 exacerbacions tractades amb CO o endovenosos durant més de 3 dies l'any previ.
- Exacerbacions amb necessitat de: hospitalització, ingrés a unitats de cures intensives o necessitat de ventilació mecànica durant l'any previ.
- Limitació al flux aeri després de tractament broncodilatador apropiat definit per un  $FEV_1 < 80\%$  del valor predit amb un quocient  $FEV_1 / FVC$  per sota del límit inferior de la normalitat.

Figura 1: Esplaons terapèutics segons les guies GEMA i GINA (1,2)

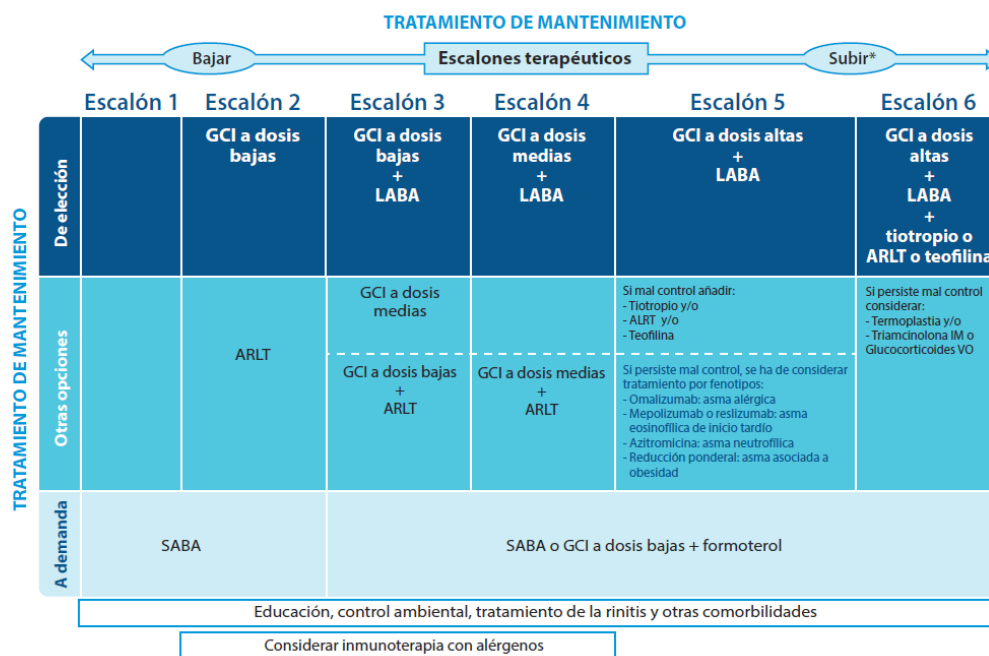


Figura 3.2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoide inhalado, LABA: Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta.

## Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (1)

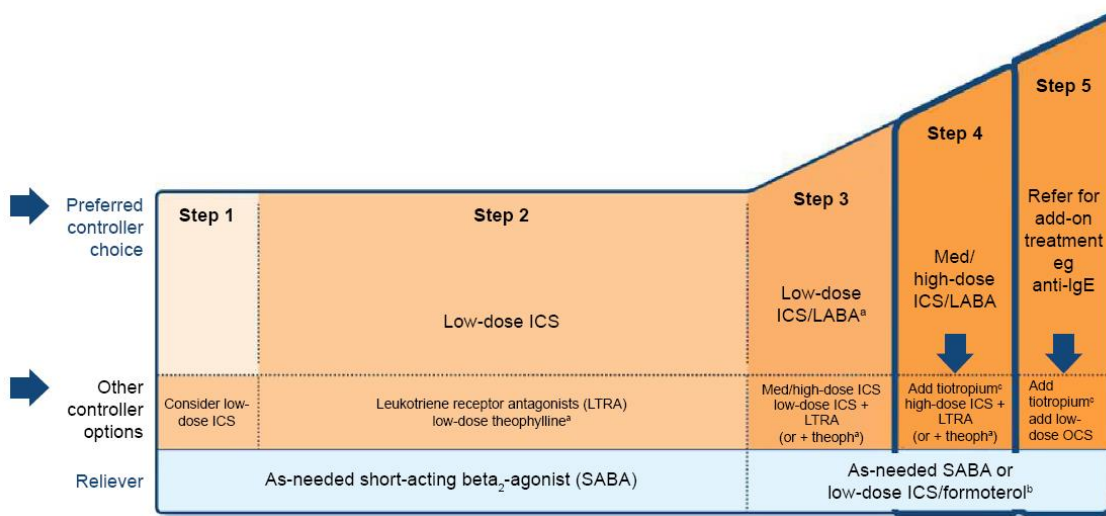


Figure 2 GINA guidelines for management of asthma.

**Notes:** Note the recommendation to add tiotropium in steps 4 and 5, after maximizing other medical therapy. Reproduced with permission from Global Initiative for Asthma (GINA) Teaching Slide Set, 2015 Update (Slide 63).<sup>33</sup> For children 6–11 years, theophylline is not recommended, and preferred Step 3 is medium-dose ICS. <sup>a</sup>For patients prescribed BDP/formoterol or BUD/formoterol maintenance and reliever therapy. <sup>c</sup>Tiotropium by soft-mist inhaler is indicated as add-on treatment for patients with a history of exacerbations; it is not indicated in children <18 years.

**Abbreviations:** BDP, beclomethasone dipropionate; BUD, budesonide; GINA, Global Initiative for Asthma; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting  $\beta_2$  agonist; theoph, theophylline; IgE, Immunoglobulin E; OCS, oral corticosteroid.

## Global Initiative for Asthma (GINA) (2)

## 1.2 Epidemiologia

La prevalença de l'asma greu entre els pacients asmàtics es variable en funció de cada país: 18% a Europa occidental, 19% als Estats Units i 32% a Europa central (6). S'estima que un 50% dels pacients greus tenen un mal control de la malaltia (6). En un estudi realitzat a Espanya el 2011, la prevalença de AGNC segons criteri mèdic va ser d'un 3.9% del total de pacients asmàtics. No obstant aquesta xifra era major si s'aplicaven els criteris de mal control de la GINA (7). Aquests pacients suposen més del 50% dels recursos sanitaris dedicats al control de l'asma (8).

## 1.3.- Diagnòstic d'asma greu

El diagnòstic d'asma s'ha de considerar davant símptomes i signes clínics guia de sospita, com sibilàncies, dispnea, tos i opressió toràcica. Aquests signes són de presentació variable, de predomini nocturn o de matinada i provocats per diferents desencadenants (infeccions víriques, al·lèrgens, fum del tabac, exercici, emocions, etc.). Les variacions estacionals i els antecedents familiars i personals d'atòpia són aspectes importants a considerar. El diagnòstic d'AGNC precisa d'una avaluació sistematitzada per passos en unitats especialitzades d'asma durant un període no inferior a 6 mesos.

En un **primer pas**, s'ha de confirmar el diagnòstic d'asma mitjançant les proves complementàries establertes a les guies i consensos internacionals. Aquestes proves van encaminades a intentar demostrar una obstrucció variable al flux aeri mitjançant les proves de funció respiratòria (PFR) habituals. En l'annex 1 es mostra l'algoritme diagnòstic d'asma segons la guia GEMA (1). Aquest pas inclou realitzar un correcte diagnòstic diferencial amb altres malalties que poden simular AGNC en adults també coneguda com "*pseudoasmes*" entre les quals cal destacar: malalties obstructives de via aèria superior, disfunció de cordes vocals, malaltia pulmonar obstructiva crònica, bronquiolitis obliterant, bronquièctasi, aspergil·losi broncopulmonar al·lèrgica, síndrome de Churg-Strauss, eosinofílies pulmonars, insuficiència cardíaca esquerra, etc.

En un **segon pas**, s'hauran d'avaluar els factors que poden contribuir a un mal control de l'asma, així com les possibles malalties associades o comorbiditats (3,9):

- Avaluar l'adherència al tractament prescrit.
- Comprovar que la tècnica inhalatòria sigui correcte i el dispositiu adequat.



- Identificar possibles factors agreujants i/o desencadenants de les exacerbacions (exposició a al·lèrgens ambientals i ocupacionals, medicació broncoconstrictora, àcid acetilsalicílic o altres antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), exposició a tòxics o contaminants, agents infecciosos, tabac, etc).
- Identificar possibles comorbiditats que puguin estar contribuint a un control inadequat de l'asma. Les més habituals són: malaltia rinosinusal, reflux gastroesofàgic, obesitat, síndrome d'apnea del son, disfunció de cordes vocals i alteracions psicopatològiques i / o dispnea funcional.

En un **tercer pas**, s'intentarà identificar el fenotip d'asma amb la finalitat de realitzar un tractament individualitzat i optimitzat. Per a això, poden ajudar algunes característiques clíniques (edat de debut, obesitat, intolerància a AINEs), així com la mesura d'eosinòfils en sang i/o esput induït, la determinació de la fracció exhalada d'òxid nítric (FENO), el prick-test, nivells de immunoglobulina E (IgE) total i IgE específiques.

#### **1.4. Fenotips en asma greu**

L'asma greu constitueix una síndrome heterogènia amb múltiples variants clíniques (1). En l'asma greu s'han pogut identificar almenys 4 fenotips raonablement ben definits, atenent a: la història natural, la patobiologia, les característiques clíniques així com la resposta terapèutica (9). L'interès d'identificar aquests subtipus o perfils asmàtics resideix en la possibilitat d'establir un tractament més dirigit a la fisiopatologia de l'asma de cada pacient. Així doncs, en aquest sentit, classifiquem l'asma en els següents fenotips:

##### **1.4.1. Asma al·lèrgica**

Representa un 40-50% dels casos d'asma greu. Habitualment comença a la infància, té una clara base atòpica i sol ser la progressió d'una asma al·lèrgica lleu-moderada tot i que algunes formes poden ser greus des de l'inici. Les formes més greus solen tenir un major nombre de proves de punció epidèrmica positives, valors més alts de IgE en sang o una duració més perllongada de la malaltia. No tots els pacients presenten eosinofília en sang perifèrica. A nivell fisiopatològic predomina l'activació dels limfòcits T “*helper*” tipus 2 (via *Th2*), la producció de citocines específiques IL-4, IL-5 i IL-13; i el canvi d'isotip dels limfòcits B (els limfòcits passen d'expressar IgG o IgM en la seva superfície a expressar

IgE). Aquests limfòcits B posteriorment es transformaran en cèl·lules plasmàtiques que produiran IgE. La periostina i la fracció exhalada d'òxid nítric (FeNO) son marcadors associats a aquest fenotip amb activació de la via *Th2* (10).

#### **1.4.2. Asma eosinofílica d'inici tardà**

Representa el 25-30% de casos d'asma greu, es caracteritza per la persistència d'eosinòfils en sang, esput induït i biòpsies bronquials tot i rebre tractament amb dosis altes de CIs o CO. Els nivells d'eosinòfils i cisteinil-leucotriens estan més elevats que en l'asma al·lèrgica greu. En general la malaltia sol manifestar-se a partir dels 18-20 anys i pot estar precedida de rinosinusitis crònica i poliposi nasal. Un subgrup d'aquests pacients pot desenvolupar addicionalment intolerància a AINEs. Tot i que poden tenir nivells de IgE i determinacions de FeNO elevades son pacients amb menys atòpia i menys antecedents familiars d'asma que aquells en els que la malaltia debuta en edats més precoces. L'asma sol ser força simptomàtica des de l'inici amb obstrucció notable al flux aeri i exacerbacions freqüents. A nivell fisiopatològic predomina també l'activació de la via T2 (10).

#### **1.4.3. Asma greu associada a obesitat**

Es tracta d'un fenotip d'asma que afecta principalment dones, habitualment a partir de la cinquena dècada de la vida, amb un índex de massa corporal elevat i molta simptomatologia clínica. No té una clara relació amb la presència d'eosinòfils en esput, la funció pulmonar pot estar relativament preservada però amb exacerbacions asmàtiques freqüents. No es coneix bé la base genètica, la etiopatogènia ni el paper que juguen els factors hormonals tot i que amb freqüència es descriu el seu inici després de la menopausa. S'ha relacionat amb major inflamació sistèmica, presència d'adipoquines que intervenen en la supervivència i reclutament dels eosinòfils, alteració de la mecànica pulmonar per l'obesitat, resistència als CIs i CO, dèficit de vitamina D així com coexistència de comorbiditats com el síndrome d'apnea-hipopnea del son (SAHS) o el síndrome d'hipoventilació associada a l'obesitat (11).

#### **1.4.4. Asma neutrofílica**

No es coneix bé la seva història natural. Son freqüents l'antecedent de tabaquisme i limitació crònica al flux aeri amb atrapament així com poca resposta als CIs. El predomini de neutròfils podria estar relacionat amb l'expressió de gens implicats en la seva activació i migració, el solapament amb d'altres malalties (MPOC, bronquiolitis obliterant) o bé el resultat de la inflamació residual per l'ús continuat dels CIs que inhibeixen l'apoptosi dels neutròfils (10).

#### **1.5. Estudi de l'al·lèrgia**

L'objectiu d'aquesta fase del diagnòstic es demostrar l'existència de sensibilització a aeroal·lèrgens que influeixin en el desenvolupament del fenotip al·lèrgic. Mitjançant la història clínica es valoraran els antecedents personals o familiars d'atòpia (rinoconjuntivitis, dermatitis atòpica, al·lèrgia a aliments) i la relació dels símptomes amb l'exposició als aeroal·lèrgens, necessària pel diagnòstic d'asma al·lèrgica. Això ha de permetre descartar una possible sensibilització sense rellevància clínica (12).

La prova de punció epidèrmica (proves al·lèrgiques epicutànies o *prick test*) és el mètode diagnòstic d'elecció per la seva alta sensibilitat, baix cost i l'avantatge de disposar d'una valoració immediata. Consisteix en la col·locació d'una gota de l'al·lèrgen que es vol estudiar a la cara anterior de l'avantbraç seguida de la punció epidèrmica amb una llanceta. La lectura es realitza als 15-20 minuts. S'ha de mesurar el diàmetre transversal de la pàpula que apareix i no la zona d'eritema al voltant de la mateixa. És preceptiu incloure en la bateria de proves l'anomenat control positiu (histamina) i el control negatiu (sèrum fisiològic) ja que si la resposta a la histamina és negativa, és possible que el pacient estigui rebent fàrmacs que interfereixin en aquesta reacció, especialment els antihistamínics (que s'han de suspendre entre 7-10 dies abans de la prova), els antidepressius (s'han de suspendre > 10 dies) i els corticoides tòpics (aconsellable suspendre'ls 2-3 setmanes abans). La interpretació de la lectura no és universal. Algunes escoles consideren positiu un diàmetre de pàpula  $\geq 3$  mm sempre i quan estigui relacionat amb els símptomes. D'altres escoles exigeixen que el diàmetre transversal sigui  $\geq$  al de la histamina. En cas de ser molt exagerada la reacció tant als al·lèrgens com al sèrum fisiològic, hem de pensar en la possibilitat que el pacient presenti dermatografisme, la qual

cosa dificulta la interpretació de la reacció. Per aquest motiu sempre s'ha de fer un control negatiu amb sèrum fisiològic.

Els millors resultats s'obtenen quan el *prick test* es realitza amb extractes estandarditzats (Taula 1), es coneixen les variables esmentades que afecten els seus resultats (fàrmacs, dermatografisme, etc...), i es té experiència en la seva interpretació (reactivitats creuades, panal·lèrgens) (13).

**Taula 1.** Bateria estàndard d'aeroal·lèrgens utilitzats en les proves al·lèrgiques epicutànies o *prick test* (1).

<b>Àcars</b>	- Dermatophagoides pteronyssinus - Dermatophagoides farinae - Lepidoglyphus destructor - Acarus siro
<b>Epitelis</b>	- Gat - Gos
<b>Pòl·lens</b>	- Cupressus, platanus, olea, barreja de gramínies, artemisia, parietària, Salsola
<b>Fongs</b>	- Alternaria, - Cladosporium - Aspergillus - Penicillium

La mesura d'IgE específica sèrica davant al·lèrgens complets, amb el mateix significat clínic que el *prick test*, té menor sensibilitat i major cost (14). En la majoria de pacients el *prick test* pot ser suficient per al diagnòstic, si bé en nens petits s'obté un major rendiment si es combinen les dues tècniques (15).

Mitjançant el diagnòstic molecular es pot determinar la IgE específica enfront determinats components al·lèrgènics (purificats o recombinants). És un procediment de segon nivell que permet a pacients pol·lisensibilitzats valorar una veritable sensibilització primària (amb reactivitat selectiva a components al·lèrgènics propis). Aquesta tècnica pot ajudar a millorar la selecció d'al·lèrgens per la immunoteràpia específica.

## **1.6. Fisiopatologia de l'asma al·lèrgica**

La inducció, el manteniment i la progressió de la resposta inflamatòria i de la remodelació bronquial en l'asma està condicionada per complexes interaccions entre la resposta immune adaptativa i la resposta immune innata. Aquestes interaccions donen

lloc a la secreció de mediadors preformats o de nova síntesi, com ara la IgE, citocines, factors de creixement i quimiocines que donaran lloc segons la seva expressió als diferents fenotips d'asma (16).

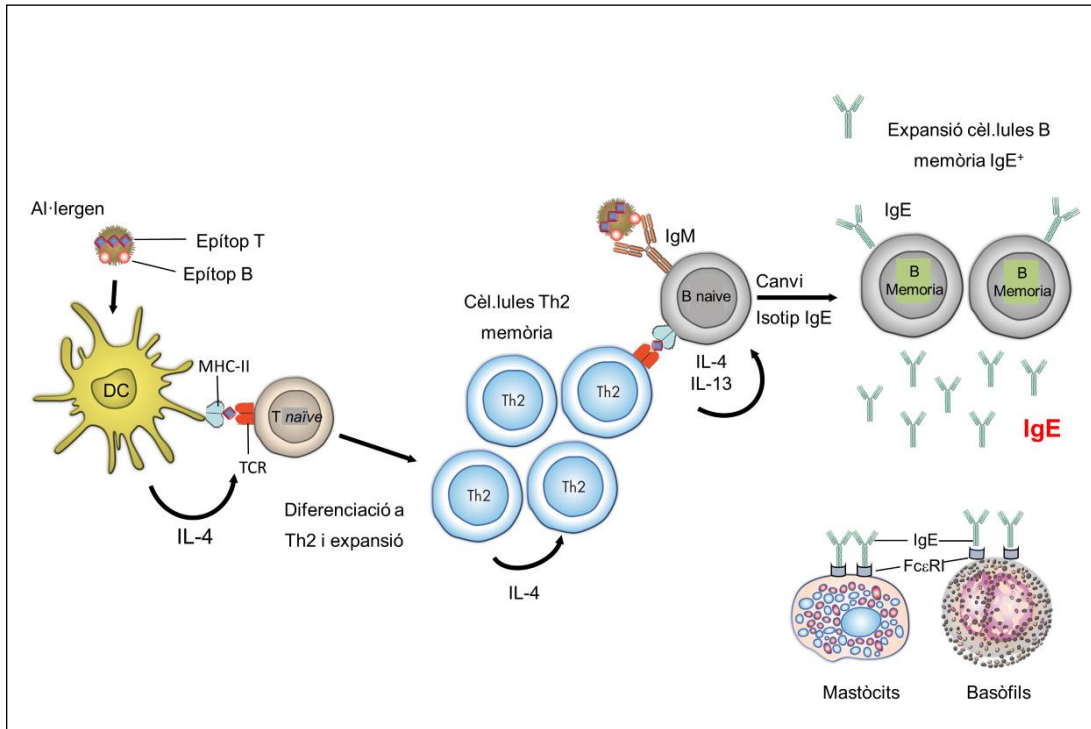
En l'asma bronquial al·lèrgica els canvis fisiopatològics són, en general, conseqüència de reaccions exagerades del sistema immune a substàncies innòcues (17). La resposta al·lèrgica a al·lèrgens inhalats és de tipus I, mediada per IgE i comprèn les següents fases: la immediata o aguda i la tardana. Aquestes fases són precedides de l'anomenada fase de sensibilització i seguida en ocasions d'una fase de cronicitat.

### 1.6.1 Fase de sensibilització

Quan un individu atòpic està exposat a un antigen aquest es internalitza i processat per la cèl·lula dendrítica o cèl·lula presentadora d'antigen (CPA) (macròfag especialitzat localitzat en l'epiteli bronquial), que el presenta mitjançant el complex major o principal d'histocompatibilitat (CMH). El CMH està format per un conjunt de gens situats en el braç curt del cromosoma 6 que codifiquen glucoproteïnes de membrana plasmàtica implicades en la presentació d'antígens als limfòcits T i participen també en la diferenciació entre lo propi i lo aliè, la defensa immunològica enfront de patògens i constitueixen la principal barrera al trasplantament d'òrgans i de cèl·lules mare (18). Aquestes glicoproteïnes de membrana tenen estructura d'immunoglobulina, estan formades per dos cadenes  $\alpha$  i dos cadenes  $\beta$  i s'uneixen a la membrana per una regió transmembrana. S'expressen sobretot en CPA, cèl·lules fagocítiques, així com limfòcits B, sent les encarregades de presentar els pèptids antigènics als limfòcits Th0 (limfòcits T *helper* o col·laboradors) (19).

Després de la presentació de l'antigen (Ag), el limfòcit *Th0* es diferencia en un perfil *Th1* o *Th2*, en funció del tipus de Ag i de les característiques de l'hoste (Taula 2). Quan el Ag és un al·lèrgen, l'individu desenvolupa un perfil *Th2*. Els limfòcits *Th2* secreten IL-4 i IL-13. La IL-4, al mateix temps, afavoreix el procés de maduració de *Th0* a *Th2*. Aquests limfòcits *Th2* estimulen els limfòcits B. Aquests experimentaran un canvi d'isotip, de manera que passaran d'expressar en la superfície de la membrana cel·lular IgM o IgG, a expressar IgE. Posteriorment es transformaran en cèl·lules plasmàtiques, que seran les productores de IgE. Aquesta IgE secretada es fixarà en els receptors d'alta afinitat per la IgE (Fc $\epsilon$ RI) dels mastòcits i basòfils. (Figura 2). Fins aquest punt no es produeix cap símptoma clínic.

**Figura 2.** Fase de sensibilització



Observis el canvi d'isotip o “class switch” dels limfòcits B (21).

**Taula 2.** Diferenciació limfocitària

Limfòcit <i>Th1</i>		Limfòcit <i>Th2</i>	
Citocines produïdes	- Interferó gamma - IL-2	Citocines produïdes	- IL-4 - IL-5 - IL-13
<b>Patogen intracel·lular</b>		<b>Al·lergen o patogen extracel·lular</b>	
Activació de macròfags		Activació de limfòcits tipus B i resposta mediada per IgE i eosinòfils	

Citocines, patògens i cèl·lules implicades en la diferenciació limfocitària *Th1* o *Th2* (20).

### 1.6.2 Fase aguda o immediata de la reacció al·lèrgica

El factor clau de la reacció al·lèrgica és la IgE. Es tracta d'una molècula amb dues cadenes pesades i quatre cadenes lleugeres, que té un domini (Cε3) pel qual es fixarà al seu receptor (Figura 3). Quan dos o més molècules d'IgE reconeixen el mateix Ag, es

produeix un fenomen d'entrecruament (*cross-linking*) de receptors que desencadena canvis en la part intracel·lular del receptor i una sèrie de reaccions que finalitzen en la degranulació dels mastòcits i l'alliberament extracel·lular de mediadors immediats de la inflamació (prostaglandines, interleuquines, leucotriens, etc.). En aquest moment apareixerà simptomatologia clínica per primera vegada. Un cop s'ha produït la sensibilització l'exposició repetida a l'al·lergen provocarà la degranulació de les cèl·lules. A més de mantenir la via clàssica de producció d'IgE seguint tots els passos de la cascada al·lèrgica, els al·lèrgens poden estimular també aquesta cascada mitjançant un curtcircuit: l'estímul directe dels limfòcits que un cop produït el canvi d'isotip, expressen les IgE de superfície. En les diferents fases de maduració dels limfòcits B existeixen diferents isotips o combinacions de isotips d'immunoglobulines (Ig), totes amb la mateixa especificitat antigènica per a cada clon de limfòcits: a) les cèl·lules B immadures només posseeixen mIgM; b) les cèl·lules B madures verges (en repòs) posseeixen mIgD, i en menor quantitat mIgM; c) les cèl·lules B de memòria poden tenir diverses combinacions de diverses classes de mIgM, mIgG, mIgA i mIgE. La Ig de membrana va acompanyada d'altres molècules, formant l'anomenat complex receptor de cèl·lules B (CRB).

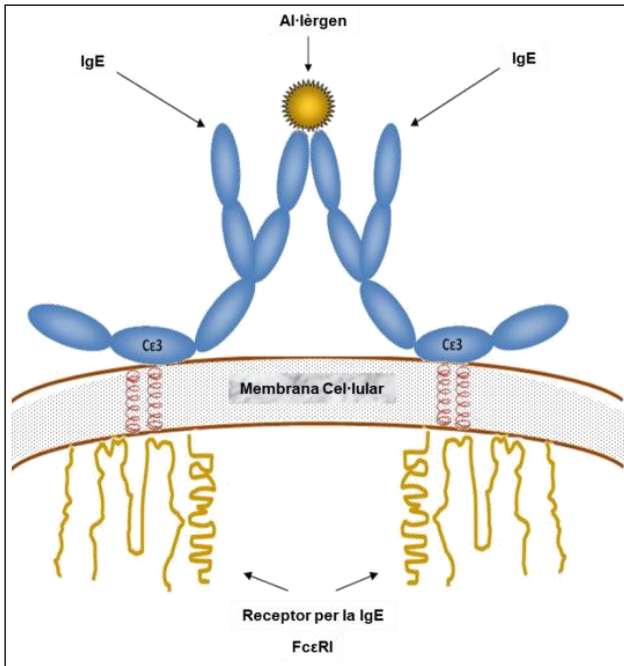
Quan un antígen es fixa per les mIgE de dos complexos s'inicien una sèrie de canvis moleculars a nivell citoplasmàtic que conduiran a l'activació de la cèl·lula B (22). Aquests esdeveniments consisteixen en el següent: en primer lloc, a l'unir-se l'Ag a la mIgE, es produeixen uns canvis a la cua citoplasmàtica de la IgE que posen en marxa una cascada de fosforitzacions i defosforitzacions que finalment activen una sèrie de gens, els quals activaran les cèl·lules B.

Recentment s'ha identificat un nou complex de membrana de cèl·lules B, que pot intensificar el senyal d'activació transmès pel CRB. Aquest grup de molècules rep el nom de complex co-receptor, una proteïna de les quals pot unir-se al CD-23 (receptor de baixa afinitat per a la IgE o FcεRII) de les cèl·lules dendrítiques.

### **1.6.3 Fase tardana de la reacció al·lèrgica**

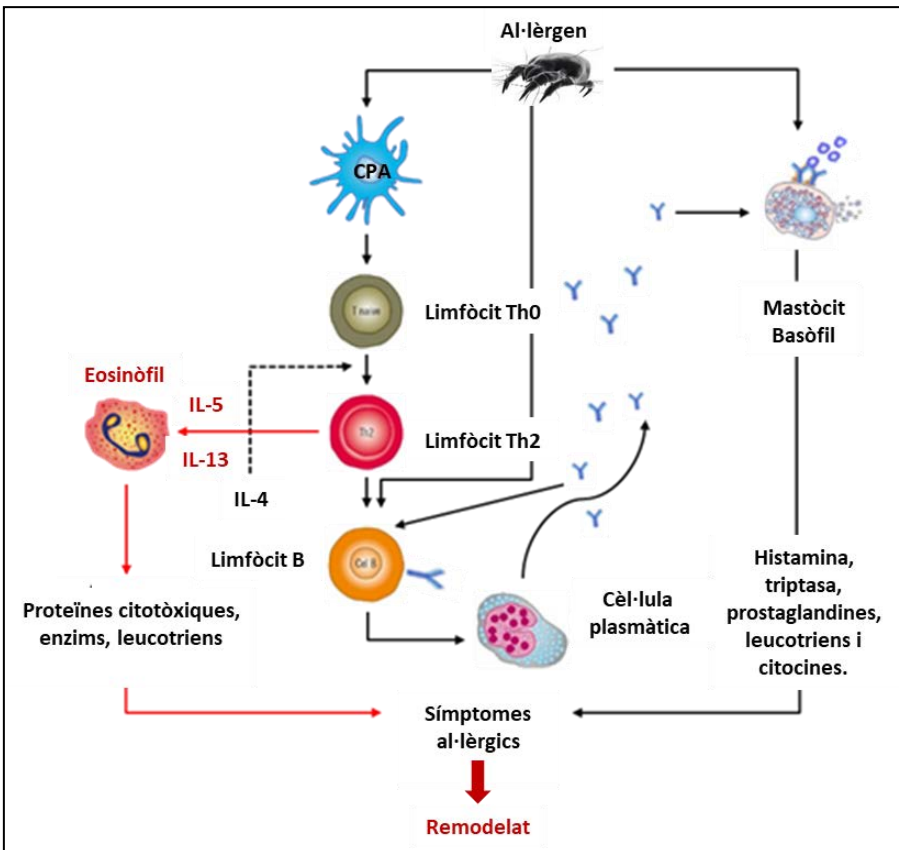
Esdevé entre quatre i vuit hores després de la fase de sensibilització. Es produeix la secreció de la interleucina 5 (IL-5) per part dels limfòcits *Th2* que afavoreixen el reclutament d'eosinòfils, que al seu torn, alliberen més IL-5 afavorint la perpetuació del reclutament de més eosinòfils i el propi procés inflamatori (Figura 4)

**Figura 3.** Estructura de la IgE y el seu receptor d'alta afinitat (FcεRI)



La IgE es fixa al receptor d'alta afinitat (FcεRI) a través del domini Cε3. Quan dos cadenes lleugeres de dos IgE fixen un mateix al·lèrgen es produeix el fenomen d'entrecreuament o "crosslinking" que donarà lloc a l'activació de les cèl·lules efectores i alliberació de mediadors inflamatoris (23).

**Figura 4:** Fase tardana de la reacció al·lèrgica (23).





#### **1.6.4 Fase de cronicitat**

Aquesta fase és similar en alguns aspectes a la fase tardana de la reacció al·lèrgica. La presència d'una elevada concentració d'IgE específica enfront d'un al·lèrgen determinat, d'una banda augmentarà l'expressió dels receptors d'alta i baixa afinitat per la IgE en les CPA, i d'altra banda, fixant-se a les mateixes, estimularà la captació d'al·lèrgens i accelerarà la resposta de tota la cascada al·lèrgica. Això afavorirà que es reclutin més eosinòfils, que per la seva banda continuaran exercint un efecte inflamatori crònic. Finalment, la repetida producció de prostaglandina D<sub>2</sub> estimularà els receptors Dp<sub>2</sub> (abans coneguts com a CRTH2), expressats per les cèl·lules limfoides tipus 2 (ILC2), Th2 i eosinòfils (24). Aquest procés pot ocórrer en presència d'una mínima concentració d'al·lèrgens o fins i tot en la seva absència (20). Aquest fenomen podria explicar per què alguns pacients amb al·lèrgia a al·lèrgens estacionals poden presentar clínica durant tot l'any.

#### **1.6.5 Importància de la IgE**

La IgE juga un paper clau en la fisiopatologia de l'asma al·lèrgica (20). Aquesta IgE s'uneix als seus receptors d'alta afinitat FcεRI, ubicats a la superfície dels mastòcits i basòfils, gràcies al domini Cε3. Existeix una bona correlació entre l'expressió dels receptors FcεRI dels basòfils i la concentració sèrica de la IgE (25). La IgE per si sola sembla regular a l'alça l'expressió dels receptors FcεRI (26). Els resultats d'alguns estudis recents suggereixen que la IgE té alguns efectes biològics addicionals com afavorir la supervivència dels mastòcits mitjançant la producció autocrina de IL-6 (27). La IgE s'uneix a les cèl·lules dendrítiques o CPA, la qual cosa facilita la captació d'al·lèrgens i la seva presentació a les cèl·lules T (28). S'ha observat que les cèl·lules dendrítiques de pacients amb asma atòpica lleu s'uneixen amb més facilitat a les IgE que les cèl·lules d'individus sans (29), i que els receptors FcεRI de les cèl·lules dendrítiques, eosinòfils, mastòcits i macròfags estan regulats a l'alça en pacients amb rinitis al·lèrgica estacional (30)

### **1.7. Avaluació del control clínic**

La situació clínica del pacient s'interpreta en termes de control de l'asma i aquest concepte difereix segons la guia clínica utilitzada. A la guia GINA (2) el concepte de

control clínic es dual: control actual (definit pels símptomes) i risc futur. GINA recomana avaluar els símptomes mitjançant qüestionaris validats com el ACT (4) i/o el ACQ (5) que permeten veure els canvis en el control al llarg del temps així com l'eficàcia de les diferents intervencions terapèutiques. Aquests qüestionaris tenen una bona correlació amb els que mesuren la qualitat de vida relacionada amb la salut (31). Per a la GINA el FEV<sub>1</sub> es un marcador de risc futur especialment si aquest es <60% del predit. La guia GEMA (1) manté la visió dual de control actual i risc futur, recomana també l'ús de qüestionaris validats (ACT i AQT), però inclou el FEV<sub>1</sub> com una variable definitiva de control actual. Per tant un pacient amb un FEV<sub>1</sub> baix no estarà ben controlat (sempre que prèviament s'hagi demostrat que l'obstrucció es reversible i no està fixada). En canvi per la guia GINA el que tindria es un risc incrementat d'exacerbacions en el futur. Cal recordar que tots aquests símptomes s'han d'interpretar amb precaució en funció de les comorbiditats de cada pacient.

Pel moment cap guia contempla l'obligació d'utilitzar biomarcadors d'inflamació en aquesta part del seguiment.

## 1.8. Indicadors pronòstics

El pronòstic s'estableix calculant el risc futur en funció del control de símptomes, la presència d'exacerbacions, el desenvolupament d'una obstrucció bronquial fixa i els efectes adversos del tractament. Els marcadors de risc futur es poden obtenir a través de la història clínica o l'ús dels qüestionaris esmentats, si bé també cal tenir en compte dues particularitats: l'eosinofília en sang o en esput i el FEV<sub>1</sub>.

L'eosinofília en sang es relaciona amb l'eosinofília a la via aèria i a la vegada es una senyal d'activació de la via d'inflamació *Th2*. Alguns estudis demostren una bona capacitat predictiva de l'eosinofília bronquial (>3% d'eosinòfils en esput) a partir de 270-300 eosinòfils en sang en valors absoluts (32). Aquesta capacitat predictiva es menor en el cas de la mesura de FeNO. Altres biomarcadors com la periostina, tot i relacionar-se amb un perfil de citocines que activen la via d'inflamació *Th2* i ser un bon marcador de resposta a tractaments biològics dirigits a la IL-13 (32), no té una bona correlació amb l'eosinofília bronquial. Per tant la mesura d'eosinofília plasmàtica es correlaciona amb més eosinòfils bronquials, major perfil d'inflamació *Th2* i major risc d'exacerbacions (33).

En quan al FEV<sub>1</sub>, l'obstrucció bronquial es un indicador de mal control i risc futur d'exacerbacions. El sexe masculí, el tabaquisme i uns nivells de FeNO elevats

conjuntament amb l'absència de rinitis i atòpia; s'han relacionat a un major risc de desenvolupar una obstrucció bronquial fixa (34).

## **1.9. Planificació del seguiment**

El seguiment de l'asma greu es un procés continu que exigeix d'una dedicació i preparació capaç de donar resposta a les necessitats de cada pacient. En aquest sentit sembla raonable que els millors resultats es donen quan aquest seguiment es fa en unitats especialitzades en asma i que es puguin integrar en dispositius d'atenció continuada com hospitals de dia (35–37). La periodicitat dels controls caldrà adequar-les a la situació clínica de cada pacient, objectiu terapèutic i tractament prescrit (corticoides, biològics,...). En general controls cada 3 mesos permeten veure canvis en símptomes i funció pulmonar, per veure canvi en el número d'exacerbacions es requereix de períodes més llargs d'observació entre 6-12 mesos.

Els marcadors recomanats pel seguiment dels pacients amb asma greu serien els següents: Avaluació del control de l'asma (ACT/ACQ), numero d'exacerbacions, espirometria, avaluació del compliment terapèutic, FeNO, eosinofília en sang i/o esput, i IgE

## **1.10. Tractament**

L'objectiu principal del tractament es assolir el control simptomàtic de l'asma i prevenir el risc futur d'exacerbacions i limitació crònica al flux aeri; intentant reduir al màxim la morbimortalitat així com les complicacions derivades de la teràpia. El tractament haurà de ser avaluat de forma continua. El tractament de l'asma greu ha de comprendre:

### **1.10.1. Tractament farmacològic de base**

D'acord amb els criteris de tractament de l'asma greu aquests pacients han de rebre una combinació de CIs/LABA a dosis elevades corresponent a l'esglaió 5-6 de la guia nacional GEMA (1) o 4-5 de la guia internacional GINA (2) (Figura 1). Si a pesar d'això no s'assoleix el control de l'asma s'afegirà uns dels següents fàrmacs (1,2): tiotropi inhalat (38), ARLT (39) i/o teofil·lina orals.

### **1.10.2. Educació sanitària**

No es diferencia de l'habitualment recomanada per a la resta de la població asmàtica. No obstant això, s'han d'extremar les mesures d'evitació (s'evitarà l'exposició a contaminants, tòxics i al·lèrgens aeris o alimentaris en casos d'al·lèrgia respiratòria i/o alimentària confirmades), abandonament del tabaquisme i prohibició de l'ús d'AINEs en pacients amb malaltia respiratòria exacerbada per àcid acetilsalicílic. S'establiran plans d'acció basats en símptomes i en el mesurament del pic expiratori màxim de flux (PEF). Caldrà realitzar una correcta educació sobre l'ús dels inhaladors, tècnica inhalatòria i mesura del PEF.

### **1.10.3. Tractament dels efectes secundaris dels glucocorticoides**

En els pacients corticodependents, s'avaluarà de forma preventiva: el metabolisme osteocàlcic (osteoporosi), glucèmia (diabetis mellitus), salut mental (ansietat-depressió) i visió (cataractes). Aquestes malalties seran oportunament tractades en cas d'aparició.

### **1.10.4. Altres tractaments per l'asma greu:**

- **Macròlids:** En els darrers anys existeix un número creixent d'estudis que han demostrat l'efecte immunomodulador dels macròlids crònics. La major evidència està amb l'ús de l'azitromicina i en el camp de les bronquièctasi amb especial atenció en la fibrosi quística (40). Recentment en la MPOC s'ha destacat també el seu important paper en la reducció d'exacerbacions (41–44). En l'asma els macròlids s'han associat a una millora dels símptomes i de la hiperresposta bronquial; encara que aquest efecte beneficiós és només modest i limitat a determinats pacients. Les guies es posicionen a considerar aquest tractament en casos d'asma greu de difícil control, refractària al tractament amb CO o en aquells casos amb exacerbacions infeccioses. El tractament amb macròlids en asma greu durant 3 o més setmanes no està associat a una millora significativa del FEV<sub>1</sub>, encara que sí del PEF matutí, dels símptomes, la hiperresposta bronquial i la qualitat de vida relacionada amb la salut (45). No hi ha prou evidència en referència al seu ús generalitzat per disminuir el nombre d'exacerbacions tot i que alguns estudis i les guies els recomanen en el fenotip de AGNC neutrofílic (1–3, 44).

- **Termoplàstia:** La termoplàstia consisteix en l'aplicació de calor generada per radiofreqüència, mitjançant un catèter que s'introdueix en l'arbre bronquial amb un broncoscopi flexible, per reduir la quantitat i contractilitat del múscul llis amb l'objectiu de reduir símptomes i exacerbacions de l'asma. Aquesta tècnica va ser aprovada per la FDA el 2010 per pacients amb AGNC majors de 18 anys arran dels resultats obtinguts en l'estudi AIR-2 (47). La termoplàstia es una tècnica que actualment està limitada a pacients amb AGNC molt ben seleccionats, en unitats d'asma amb experiència en aplicar la tècnica, i com una de les darreres opcions terapèutiques en el marc d'estudis o d'assajos clínics. El problema es que els estudis estant fets en malalts amb asma moderada però en canvi la indicació es fa en malalts amb asma greu.

- **Corticoides sistèmics:** Els CO s'utilitzen en una proporció de pacients amb AGNC, addicionalment als CIs, per mantenir el control de la malaltia. Es planteja que aquests pacients presenten en cert grau una "insensibilitat a glucocorticoides" i aquesta forma de presentació clínica s'ha relacionat amb la presència d'obesitat, tabaquisme o perfil d'inflamació "*Th2-baixa*" (48). La GEMA (1), recomana l'addició de CO en aquells pacients amb asma mal controlada tot i utilitzar dosis altes de CIs i un LABA (esglao 6), amb o sense altres fàrmacs de manteniment (ARLT, tiotropi, teofilina, omalizumab), i que tinguin limitació diària de les seves activitats i exacerbacions freqüents (sempre a la dosi més baixa eficaç i durant el mínim temps possible ja que estan associats a efectes adversos). Sempre que s'hagin d'utilitzar de forma perllongada caldrà fer prevenció de l'osteoporosi. La GINA els recomana clarament després dels anticossos monoclonals (2).

#### **1.10.6. Anticossos monoclonals actuals i de futur immediat**

En l'actualitat, es considera que l'asma és una síndrome que agrupa diferents entitats nosològiques amb mecanismes fisiopatològics diferents. S'han intentat descriure diferents fenotips de cara a la indicació dels nous anticossos monoclonals (AcM), especialment en el grup de pacients amb AGNC. Entre aquests fenotips destaquen per la seva prevalença i possibilitats terapèutiques l'asma al·lèrgica o mediada per IgE i l'asma eosinofílica.

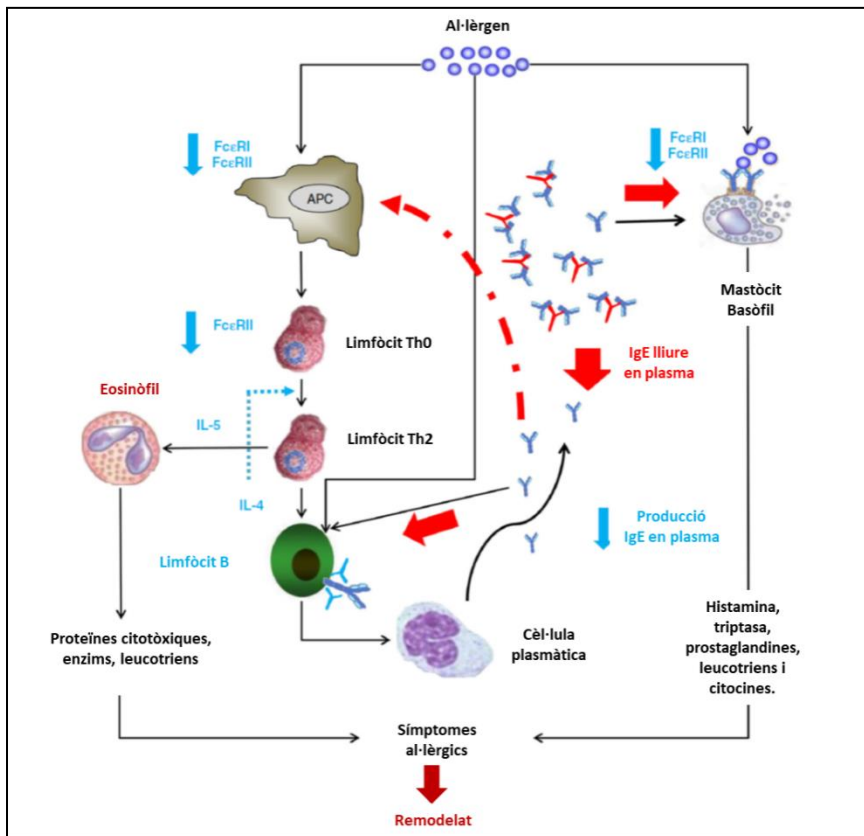
Omalizumab, primer AcM comercialitzat per l'asma al·lèrgica el 2006 amb activitat anti-IgE, ha permès entendre millor els mecanismes fisiopatològics de la malaltia al·lèrgica, la rellevància de la IgE, així com la repercussió que té el bloqueig de la mateixa.

Més recentment s'han comercialitzat per l'asma eosinofílica greu els AcM amb efecte anti-IL5 com Mepolizumab i Reslizumab. Hi ha dos AcM més pendents de comercialització com son Benralizumab que té una activitat dirigida al receptor de la IL5 així com citotòxica directe sobre l'eosinòfil i Dupilumab, AcM anti subunitat  $\alpha$  del receptor de la IL-4 amb efecte també anti-IL-13 al tractar-se d'un receptor heterodimèric.

Abans d'iniciar un tractament amb AcM s'ha de realitzar una valoració objectiva del compliment terapèutic. A continuació es detallen les indicacions dels AcM aprovats en l'actualitat centrant-se en Omalizumab que es el AcM en que es basa aquest treball de tesi:

- **Omalizumab:** Omalizumab va ser el primer AcM comercialitzat per l'asma al·lèrgica greu amb acció anti-IgE. Omalizumab reconeix el domini C $\epsilon$ 3 de la IgE humana que es el punt de fixació de la IgE als receptors cel·lulars de mastòcits i basòfils. La IgE al unir-se als receptors experimenta una transformació espacial que afavorirà el reconeixement de l'al·lergen. L'administració d'omalizumab produeix una disminució del 99% de IgE lliure en plasma a les 2 hores de la seva administració. També indueix una regulació a la baixa dels receptors d'alta afinitat (Fc $\epsilon$ RI) de basòfils, monòcits i cèl·lules dendrítiques o CPA. Als 3 mesos de tractament la quantitat de receptors Fc $\epsilon$ RI cau en més d'un 90% (49). Per tant la teràpia anti-IgE en l'asma està estretament lligada a les reaccions d'hipersensibilitat tipus I evitant l'entrecruament IgE-al·lergen en la superfície dels mastòcits, la seva degranulació i la inflamació i obstrucció bronquial secundàries. La reducció en l'expressió de Fc $\epsilon$ RI en les CPA permet disminuir el procés de presentació de l'al·lergen i en conseqüència disminuir l'activació dels limfòcits i la producció de citocines dels limfòcits *Th2* (50). La IgE també pot actuar sobre els receptors de baixa afinitat (Fc $\epsilon$ RII o CD23) estimulants els limfòcits *Th2* i una major producció de IgE en la via aèria; s'ha observat que omalizumab també pot regular a la baixa els receptors Fc $\epsilon$ RII. La relació entre els receptors Fc $\epsilon$ RII i la producció de IgE explicaria perquè omalizumab pot reduir paral·lelament la producció de IgE. Al mateix temps la teràpia anti-IgE disminueix l'alliberació de IL-5 dels monòcits i especialment dels mastòcits, que son les cèl·lules que mes IL-5 alliberen. Aquest es el motiu pel que omalizumab permet disminuir discretament l'eosinofília en sang, però especialment en teixit bronquial i esput. La Figura 5 mostra el paper d'omalizumab en el bloqueig de la IgE sobre els seus receptors.

**Figura 5.** Mecanisme d'acció d'omalizumab (20)



L'eficàcia d'omalizumab en el tractament de l'asma al·lèrgica greu en el esglauó 4 i 5 de la GINA (ó 5 i 6 de GEMA) s'ha demostrat en diversos assaigs clínics i estudis en vida real amb reduccions significatives en número d'exacerbacions, millories en control de l'asma, millories lleugeres de FEV<sub>1</sub> així com reducció en l'ús de CIs i CO (51–54). Aquesta eficàcia clínica també s'ha demostrat en població pediàtrica amb indicació en pacients ≥ 6 anys (55).

La indicació de tractament amb omalizumab en l'asma al·lèrgica moderada-greu s'ha modificat discretament en els darrers anys. Tot i que els estudis inicials es van fer en pacients tractats amb dosis moderades-altes de CIs, omalizumab va ser inicialment aprovat com a teràpia d'adició en pacients corticodependents o en aquells que precisaven cicles freqüents de CO per exacerbacions de repetició. El que si s'ha modificat es la taula de dosificació; a l'inici es va comercialitzar per pacients amb nivells de IgE entre 30-700 UI/mL, actualment la taula de dosificació s'ha ampliat fins nivells de IgE de 1500 UI/mL (Taula 3). Es manté la indicació en pacients sensibilitzats a pneumo al·lèrgens perennes

però no es resol si els pacients amb asma al·lèrgica greu sensibilitzats a pneumoal·lèrgens estacionals poden ser candidats a tractament amb omalizumab. En quan a l'avaluació de la resposta al tractament es manté la indicació de fer-ho a les 16 setmanes d'haver-lo iniciat i mantenir-lo en el cas que la resposta sigui satisfactòria; retirant-lo en aquells casos de resposta insatisfactòria. En la nostra experiència en asma al·lèrgica greu corticodependent retardem aquesta avaluació als 6 mesos per evitar perdre pacients que potencialment poden respondre al tractament (56). En quan a la retirada del tractament seguim sense tenir especificacions sobre la seva durada i si aquest es pot suspendre amb seguretat de forma brusca o cal fer-ho de forma progressiva.

**Taula 3.** Canvis en les indicacions del tractament amb Omalizumab (20)

	<b>Comercialització</b>	<b>Actual</b>
<b>Edat</b>	≥ 12 anys	<b>≥ 6 anys</b>
<b>Sensibilització al·lèrgica</b>	<i>Prick test</i> positiu o demostració <i>in vitro</i> de sensibilització a almenys un pneumoal·lèrgen perenne	<i>Prick test</i> positiu o demostració <i>in vitro</i> de sensibilització a almenys un pneumoal·lèrgen perenne
<b>Concentració inicial de IgE</b>	Entre 30-700 kU/L	<b>Entre 30-1500 kU/L</b>
<b>Càlcul de dosi mensual de Omalizumab</b>	≤ 750 mgr	≤ 1200 mgr
<b>Gravetat de l'asma</b>	Asma greu o inadequadament controlada	Asma greu o inadequadament controlada <b>(abans de l'administració de CO)</b>
<b>Reevaluació</b>	Després de 16 setmanes de tractament	Després de 16 setmanes de tractament
<b>Retirada de tractament</b>	No especificat	No especificat

En vermell es ressalten els canvis produïts. \*Última especificació de GINA 2014

- **Mepolizumab:** AcM que bloqueja la IL-5 circulant (Anti-IL-5) indicat en asma eosinofílica greu amb història d'exacerbacions de repetició i necessitat de CO. Ha demostrat la seva eficàcia en pacients amb ≥300 eosinòfils/ml en sang en l'últim any o amb ≥150/ml en el moment del tractament però amb controls històrics d'eosinofília. Mepolizumab ha demostrat disminuir exacerbacions i consum de CO, una milloria de la qualitat de vida i millories discretes en el FEV<sub>1</sub> (57–60). S'administra per via subcutània a una dosi fixa mensual de 100mgr/sc.



- **Reslizumab**: AcM que bloqueja la IL-5 circulant. Els estudis han demostrat que és eficaç en pacients amb asma eosinofílica amb  $\geq 400$  eosinòfils/ml i  $\geq 3$  exacerbacions en els darrers 12 mesos. Reslizumab ha demostrat disminuir exacerbacions, milloria més marcada de FEV<sub>1</sub> i millora en qualitat de vida; millories que en alguns estudis s'han relacionat amb aquells pacients amb poliposi nasal (61,62). La dosi de Reslizumab es individualitzada, s'ajusta al pes del pacient, i s'administra en infusió endovenosa entre 20-40 minuts a dosis de 3mgr/Kgr/ev cada 4 setmanes.

- **Benralizumab** (pendent aprovació): AcM dirigit contra la subunitat  $\alpha$  del receptor de la IL-5 que indueix l'eliminació directa d'eosinòfils i basòfils a través de les cèl·lules NK mitjançant la citotoxicitat mediada per anticossos (63). Benralizumab ha demostrat eficàcia en asma eosinofílica en termes de reducció d'exacerbacions greus, millora del control de símptomes, reducció de la necessitat de CO i increment de FEV<sub>1</sub> amb independència dels nivells basals d'IgE o de la presència d'atòpia (64,65).

- **Dupilumab** (estudis en fase III): AcM que bloqueja la subunitat  $\alpha$  del receptor de la IL-4. Té efecte anti-IL-4 i anti IL-13. Disminueix la producció d'IgE i l'alliberament d'IL-5 inhibint el reclutament d'eosinòfils i els marcadors d'inflamació de la "via Th2" (66). Dupilumab ha demostrat reduir exacerbacions amb independència dels valors basals d'eosinòfils (67).

#### **1.10.7. Tractament de les comorbiditats**

L'abordatge de l'asma greu ha d'incloure el tractament de les comorbiditats associades així com la identificació de possibles agreujants; entre les més freqüents destacar: disfunció de cordes vocals; factors psicològics com ansietat i depressió; fàrmacs concomitants com AINEs,  $\beta$ -bloquejants no cardioselectius o inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina; fibromiàlgia; hipertiroïdisme; menstruació / menopausa; obesitat; reflux gastroesofàgic; rinosinusitis / poliposi nasal; síndrome d'hiperventilació; SAHS; tabaquisme; traqueomalàcia i altres traqueopaties.

## 2.- Justificació genèrica del projecte

L'asma bronquial es una de les malalties respiratòries cròniques més freqüents a nivell mundial amb una prevalença estimada d'uns 358 milions de persones afectades (68) . La majoria dels malalts son asmàtics lleugers. En el nostre entorn s'ha estimat que fins un 4% dels malalts asmàtics tenen un asma greu no controlada (7), essent aquest grup el que major morbiditat presenta i més recursos consumeix.

Fins fa pocs anys, les possibilitats terapèutiques eren bastant limitades. Des de fa 12 anys, disposem d'una nova família de fàrmacs que son els anomenats anticossos monoclonals. El primer en introduir-se va ser omalizumab, un anticòs que bloqueja la IgE secretada (o lliure en plasma) i que està indicat en l'asma mediada per IgE. Durant la passada dècada s'han publicat diversos estudis que demostren l'eficàcia clínica d'omalizumab en el control de l'asma al·lèrgica greu. De totes formes queden encara molts aspectes per aclarir sobre la utilització d'omalizumab. Aquesta tesi pretén aclarir certs aspectes als que la literatura fins el moment no ha donat resposta. Ens hem centrat especialment en dos aspectes del tractament amb omalizumab: la indicació del tractament en malalts amb asma crònica greu deguda a al·lèrgens estacionals i l'actitud terapèutica a seguir en aquells malalts als que iniciat el tractament, i havent presentat una resposta clínica satisfactòria, es planteja la reducció o retirada d'aquest.



### 3. Hipòtesis de treball

La hipòtesi general de la tesi es que existeixen encara camps per explorar en l'ús i maneig d'omalizumab. En concret, aquesta tesi es fonamenta en dos hipòtesis de treball:

- La primera es que el tractament anti-IgE amb omalizumab es igual d'eficaç en l'asma al·lèrgica causada per al·lèrgens estacionals com en l'asma al·lèrgica causada per al·lèrgens perennes i que per tant l'efectivitat del tractament no depèn de la naturalesa de l'al·lèrgen. Omalizumab es un fàrmac únicament aprovat en fitxa tècnica per l'asma al·lèrgica greu causada per al·lèrgens perennes i la seva indicació podria ser ampliada en base a aquesta hipòtesi de treball al grup de malalts amb asma al·lèrgica greu causada per al·lèrgens estacionals.

- La segona hipòtesi de treball es que en malalts amb asma al·lèrgica greu tractats amb omalizumab amb bona resposta clínica i després d'un període llarg de tractament, omalizumab podria ser en alguns casos retirat de forma completa o la seva dosificació reduïda de forma parcial, en base a un protocol de reducció de dosi progressiu sense increment del risc d'exacerbacions de l'asma associats a la retirada del fàrmac.



## 4. Objectius

### Objectiu principal:

D'acord amb els antecedents descrits, la present tesi s'ha dirigit a investigar les possibilitats de progrés terapèutic amb omalizumab, tant pel que fa a noves indicacions com possibilitats de modificar les actuals pautes de tractament.

En concret, s'ha estudiat la resposta al fàrmac en malalts amb asma persistent greu al·lèrgics a al·lèrgens estacionals i per altre banda s'ha avaluat les possibilitats de retirada del fàrmac en malalts estables a partir d'un protocol de reducció progressiva de dosi.

### Objectius secundaris de la tesi:

Per tal d'assolir l'objectiu principal, s'han dissenyat dos estudis amb els següents objectius:

#### Primer estudi

1) Comparar la resposta al tractament anti-IgE amb omalizumab entre malalts amb asma al·lèrgica greu causada per al·lèrgens perennes i al·lèrgens estacionals en l'estalvi en el consum acumulat de corticoides orals i la reducció en el número d'exacerbacions.

2) Demostrar que omalizumab ofereix els mateixos beneficis clínics, independentment del tipus d'al·lèrgen, avaluats pels canvis en les proves de funció pulmonar i en marcadors d'activació de la *via Th2* (nivells de FeNO en aire exhalat, nivells d'eosinòfils i IgE en plasma).

#### Segon estudi

3) Avaluat la possibilitat d'implementar un protocol de reducció de dosi d'omalizumab en malalts estables amb bona resposta al tractament anti-IgE i la seva seguretat.

4) Establir el percentatge de malalts que toleren el protocol sense exacerbacions greus.



## 5. Publicacions

A continuació es presenten els articles publicats que fonamenten la tesis doctoral:

### Primer estudi:

Christian Domingo, **Xavier Pomares**, Albert Navarro, Núria Rudi, Ana Sogo, Ignacio Dávila and Rosa M. Mirapeix.

*Omalizumab Is Equally Effective in Persistent Allergic Oral Corticosteroid-Dependent Asthma Caused by Either Seasonal or Perennial Allergens: A Pilot Study*

Int. J. Mol. Sci. 2017;18(3):521

Categoria: Biochemistry & molecular biology - sciences

Factor d'impacte: 3.22

Factor d'impacte acumulat de 5 anys: 3.48

Segon quartil de l'especialitat

### Segon estudi:

Domingo C, **Pomares X**, Navarro A, Amengual MJ, Montón C, Sogo A, Mirapeix RM.

*A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients*

Br J Clin Pharmacol. 2018; 84:339-348

Categoria: Pharmacology & pharmacy - sciences

Factor d'impacte: 3.49

Factor d'impacte acumulat de 5 anys: 3.86

Primer quartil de l'especialitat





## 5.1 Primer estudi:

***“Omalizumab Is Equally Effective in Persistent Allergic Oral Corticosteroid-Dependent Asthma Caused by Either Seasonal or Perennial Allergens: A Pilot Study”***

Christian Domingo, **Xavier Pomares**, Albert Navarro, Núria Rudi, Ana Sogo, Ignacio Dávila and Rosa M. Mirapeix

Article publicat a International Journal of Molecular Sciences

**Int. J. Mol. Sci. 2017;18(3):521**

## **Primer estudi:**

### **“Omalizumab es igual d'efectiu en l'asma al·lèrgica greu corticodependent causada per al·lèrgens perennes com estacionals: Estudi pilot”**

Antecedents: Omalizumab es una anticòs monoclonal humanitzat dirigit a bloquejar la immunoglobulina E (IgE) comercialitzat pel tractament de pacients amb asma al·lèrgica greu no controlada sensibilitzats a al·lèrgens perennes. L'objectiu d'aquest estudi ha estat investigar si omalizumab es també efectiu en el control de l'asma al·lèrgica greu amb sensibilització a al·lèrgens estacionals.

Mètodes: Es van incloure un total de 30 pacients amb asma greu corticodependent tractats amb omalizumab d'acord amb les taules de dosificació del fàrmac. Per cada pacient amb asma causada per al·lèrgens estacionals (grup estacional), es van incloure els dos pacients consecutius amb asma causada per al·lèrgens perennes (grup perenne). Una vegada iniciat el tractament amb omalizumab i en funció de la tolerància clínica i funcional de cada pacient es va reduir la dosi de meti-prednisolona (MP) a un ritme de 2 mgr cada 2 setmanes. Es van realitzar visites de control mensuals amb espirometria forçada, mesura de la fracció exhalada d'òxid nítric (FeNO) i càlcul de la dosi acumulada mensual de MP.

Resultats: A la inclusió no varen existir diferències entre grups en relació al sexe, índex de massa corporal o obesitat, freqüència d'exacerbacions, dosi mensual de MP, nivells de FeNO, IgE i espirometria forçada (grup perennes: FVC: 76%; FEV1: 62%; grup estacionals: FVC: 79%; FEV1: 70%). El seguiment va ser de 76 setmanes. Un pacient per grup es va considerar com no responent al tractament amb omalizumab. Es va observar una reducció significativa en cada grup de la freqüència d'exacerbacions així com del consum de MP; no hi hagueren diferències en les comparacions entre grups.

Conclusions: Omalizumab va oferir els mateixos beneficis clínics amb independència de si l'asma estava induïda per al·lèrgens perennes o estacionals. Aquests resultats suggereixen que els al·lèrgens són els desencadenants de l'asma crònica però que es l'exposició persistent a la IgE la que condiciona la cronicitat.



Article

# Omalizumab Is Equally Effective in Persistent Allergic Oral Corticosteroid-Dependent Asthma Caused by Either Seasonal or Perennial Allergens: A Pilot Study

Christian Domingo <sup>1,2,\*</sup>, Xavier Pomares <sup>1,2,3</sup>, Albert Navarro <sup>4</sup>, Núria Rudi <sup>5</sup>, Ana Sogo <sup>1,2</sup>, Ignacio Dávila <sup>6</sup> and Rosa M. Mirapeix <sup>7</sup>

<sup>1</sup> Pulmonary Service, Corporació Sanitària Parc Taulí, Parc Taulí, 1, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain; jpomares@tauli.cat (X.P.); asogo@tauli.cat (A.S.)

<sup>2</sup> Department of Medicine, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Av. Can Domènech s/n, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias, CIBERES, Madrid, Spain

<sup>4</sup> Biostatistics Unit, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Av. Can Domènech s/n, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain; Albert.navarro@uab.cat

<sup>5</sup> Department of Pharmacy, Corporació Sanitària Parc Taulí, Parc Taulí, 1, 08208 Sabadell, Barcelona, Spain; nrudi@tauli.cat

<sup>6</sup> Allergy Service, University Hospital of Salamanca, Biomedical and diagnostics sciences, Universidad de Salamanca, 37008 Salamanca, Spain; idg@usal.es

<sup>7</sup> Department of Morphological Sciences, Faculty of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Av. Can Domènech s/n, 08193 Bellaterra, Barcelona, Spain; Rosa.mirapeix@uab.cat

\* Correspondence: cdomingo@tauli.cat; Tel.: +34-93-723-1010 (ext. 29142), Fax: +34-93-716-0646

Academic Editors: Ge Zhang, Aiping Lu and Hailong Zhu

Received: 19 December 2016; Accepted: 14 February 2017; Published: 28 February 2017

**Abstract:** Omalizumab is marketed for chronic severe asthma patients who are allergic to perennial allergens. Our purpose was to investigate whether omalizumab is also effective in persistent severe asthma due to seasonal allergens. Thirty patients with oral corticosteroid-dependent asthma were treated with Omalizumab according to the dosing table. For each patient with asthma due to seasonal allergens, we recruited the next two consecutive patients with asthma due to perennial allergens. The dose of oral methyl prednisolone (MP) was tapered at a rate of 2 mg every two weeks after the start of treatment with omalizumab depending on tolerance. At each monthly visit, a forced spirometry and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement were performed and the accumulated monthly MP dose was calculated. At entry, there were no differences between groups in terms of gender, body mass index or obesity, year exacerbation rate, monthly dose of MP, FeNO and blood immunoglobuline E (IgE) values, or spirometry (perennial: FVC: 76%; FEV<sub>1</sub>: 62%; seasonal: FVC: 79%; FEV<sub>1</sub>: 70%). The follow-up lasted 76 weeks. One patient in each group was considered a non-responder. Spirometry did not worsen in either group. There was a significant intragroup reduction in annual exacerbation rate and MP consumption but no differences were detected in the intergroup comparison. Omalizumab offered the same clinical benefits in the two cohorts regardless of whether the asthma was caused by a seasonal or a perennial allergen. These results strongly suggest that allergens are the trigger in chronic asthma but that it is the persistent exposure to IgE that causes the chronicity.

**Keywords:** severe allergic asthma; seasonal; perennial; omalizumab; pathophysiology

## 1. Introduction

Omalizumab has been the only monoclonal antibody marketed for treatment of severe allergic asthma for more than 10 years. It was first included in Global Initiative for asthma (GINA) guidelines in November 2006 [1] and became commercially available in Spain in 2007. Initially, the criteria for administering the drug were: age over 12, severe or inadequately controlled allergic asthma due to at least one perennial allergen, maximum weight 150 kg, and blood immunoglobulin E (IgE) concentration between 30 and 700 IU/mL. The maximum monthly calculated dose was 750 mg [2,3]. Since then, age (reduced to six years), IgE concentration (increased to  $\geq 30$ –1500 kU/L) and total dose of omalizumab (now  $\leq 1200$  mg) have been modified, and chronic urticaria has been included as an indication. Omalizumab has shown clinical efficacy and effectiveness in GINA step V asthma patients [4–9]. In addition, some studies have shown its efficacy in non-allergic asthma [4,6]. The term “entopy” has been introduced to refer to patients with localized expression of certain allergic characteristics [10] and some authors have proposed that omalizumab may have a wider range of possible prescriptions.

An issue that has never been discussed in the literature is whether omalizumab is equally effective in patients with severe chronic asthma caused by seasonal allergens as in patients with asthma caused by perennial allergens. We designed a pilot study to evaluate whether the effectiveness of omalizumab treatment in chronic severe asthma depends on the perennial or seasonal nature of the allergen.

## 2. Results

The demographic data at entry are shown in Table 1. Ten patients were included in the seasonal allergen group and 20 in the perennial group. One patient of each group was considered non-responder (in the seasonal group the patient was the one allergic to pollen of *Parietaria*), and so the comparison was made between 9 patients from the seasonal group and 19 from the perennial group. There were no differences in year exacerbation rate, age (perennial:  $54 \pm 15.8$  years; seasonal:  $50 \pm 17.1$ ;  $p = 0.56$ ) body mass index (BMI), eosinophils, or fractional exhaled nitric oxide (FeNO) (Table 1). Applying the World Health Organization (WHO) classification, there were no differences in overweight (57.9% perennial and 44.4% seasonal;  $p = 0.698$ ) or obesity (36.8% perennial and 11.1% seasonal;  $p = 0.214$ ). IgE concentrations were slightly higher in seasonal allergen patients, although the difference was not statistically significant. Pulmonary function tests (PFTs) were slightly better in the seasonal group (with FEV<sub>1</sub> around 200 mL higher), although the difference was not statistically significant. The omalizumab dose and methyl-prednisolone (MP) intake were the same in the two groups. The follow-up lasted 76 weeks. The allergen sensitization is described in Table 2.

**Table 1.** Demographic data at entry of the whole group and the two subgroups.

	All		Perennial		Seasonal	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Male/Female	9/19	32.1/67.9	8/19	42.1/57.9	1/9	11.1/88.9
	<b>Median</b>	<b>IQR</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>
Exacerbation (year/rate)	2.67	3.17	2.67	2.67	2.67	4.00
Omalizumab dose	300	450	300	300	300	300
Corticoids	120	224	120	224	120	168
IgE	178.5	254.8	138	173.1	229	184
FeNO	15	32	14	25	17	26
	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>
Body Mass Index	27.43	5.75	27.68	4.25	26.91	8.39
EoS (%)	5.31	3.53	5.2	3.79	5.29	2.93
EoS	429.29	313.83	410.00	328.67	440.00	274.10
FVC	2.69	0.78	2.71	0.90	2.67	0.52
FVC%	77.21	17.99	76.32	20.38	79.11	12.35

Table 1. Cont.

	All		Perennial		Seasonal	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
FEV <sub>1</sub>	1.71	0.59	1.65	0.63	1.85	0.49
FEV <sub>1</sub> /FVC%	64.93	20.66	62.21	22.29	70.67	16.36
FEV <sub>1</sub> /FVC%	63.43	13.34	60.74	13.08	69.11	12.75

FeNO: fraction exhaled of nitric oxide. EoS: eosinophils; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; IQR: interquartile range; *p*-value was not significant for all the variables compared.

Table 2. Allergen detected by skin prick test. *p*-value was not significant for all the variables compared.

Perennial allergens (n = 20)		Seasonal allergens (n = 10)	
House dust mites	2	Grass pollens	2
Moulds	2	Grass Pollens + cat epithelium	1
House dust mites + cat and dog epithelium + grass pollen	2	Cupressus Pollens + cat epithelium	1
House dust mites	1	Grass Pollens	2
House dust mites + grass pollen	1	Grass Pollens + cat epithelium	1
House dust mites + cat epithelium + moulds + grass pollen	1	Grass Pollen + bird feathers	1
House dust mites + cat epithelium + moulds	1	Grass Pollen + rabbit epithelium	1
House dust mites + cat epithelium + grass pollen + moulds	1	Grass Pollens + cat and dog epithelium	2
House dust mites + cat epithelium + moulds	1	Grass Pollen + house dust mites	1
House dust mites + cat epithelium + grass pollen + moulds	1	Parietaria Pollen + house dust mites	1
		Grass Pollen + house dust mites	1
		Parietaria Pollen + house dust mites	1

2.1. Changes in the Number of Exacerbations

2.1. Changes in the Number of Exacerbations  
 Although we compared the number of exacerbations during the 76 weeks previous to omalizumab treatment with the 76-week follow-up, data are given as annual exacerbation rates. Both groups showed a statistically significant decrease (Figure 1A–C) and no differences were observed between them (*p* = 0.678).

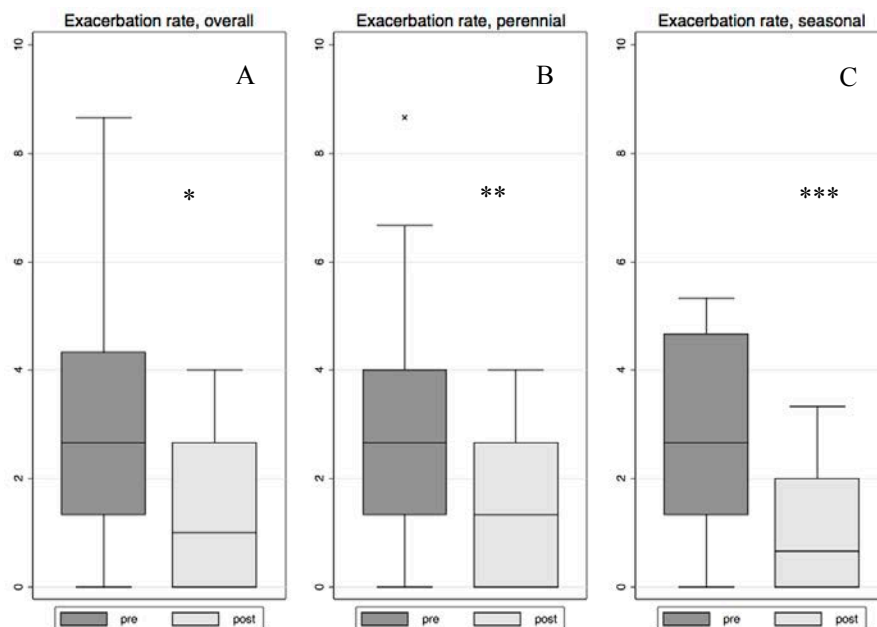


Figure 1. This figure shows the decrease in the year exacerbation rate of the whole group (A) (\* *p* < 0.001), perennial allergens (B) (\*\* *p* = 0.004) and seasonal allergens (C) (\*\*\*) (*p* < 0.001). Lower box hinge: percentile 25. Upper box hinge: percentile 75. Line inside the box: percentile 50 (median). Outside value definition: Value lower than percentile 25 - 1.5 × (percentile 75 - percentile 25) or value higher than percentile 75 + 1.5 × (percentile 75 - percentile 25). The length of the lower whisker corresponds to the minimum non-outside value and the length of the upper whisker is the maximum non-outside value. The length of the lower whisker corresponds to the minimum non-outside value and the length of the upper whisker is the maximum non-outside value.

2.2. Changes in Oral Corticosteroid Dose

2.2. Changes in Oral Corticosteroid Dose

During this period, MR consumption progressively decreased in both groups ( $p < 0.001$ ), but no inter-group differences were found ( $p = 0.856$ ), (Figure 2A). Figure 2B shows the progressive increase in the percentage of patients who were not receiving oral MP during the study ( $p < 0.001$ ), again, no differences were observed between groups ( $p = 0.856$ ). At Week 76, the mean monthly MP intake was  $32.5 \pm 66.8$  mg in the perennial group and  $25.1 \pm 46.0$  mg in the seasonal group. MP was withdrawn in 73.9% of patients in the perennial group and in 77.8% in the seasonal group.

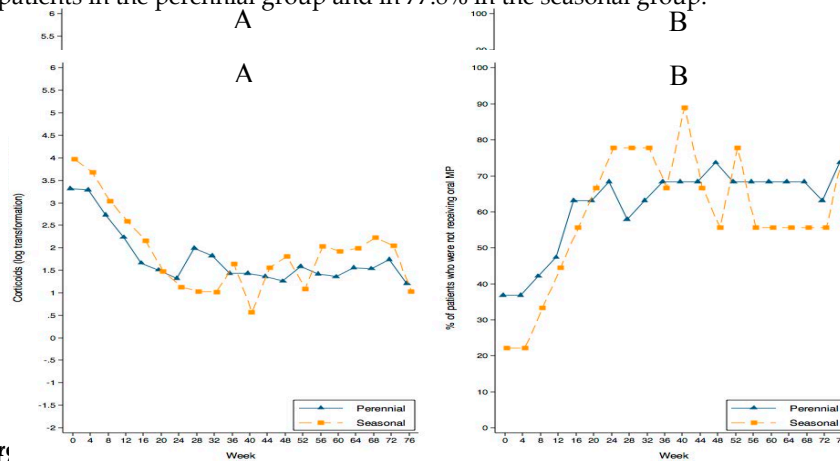


Figure 2. (A) Log transformation of the oral corticosteroid dose decrease. (B) The progressive increase in the percentage of patients who were not receiving oral methyl-prednisolone (MP) during the study (Figure 6). Although there were no differences between groups, the progressive increase in the percentage of patients who were not receiving oral methyl-prednisolone (MP) during the study ( $p < 0.001$ ), there were no differences between groups.

2.3. Changes in Eosinophils, FeNO, and IgE Concentration

2.3. Changes in Eosinophils, FeNO, and IgE Concentration

Figure 3 shows the changes in eosinophils, FeNO, and IgE concentration. Figure 3 shows the changes in eosinophils, FeNO, and IgE concentration.

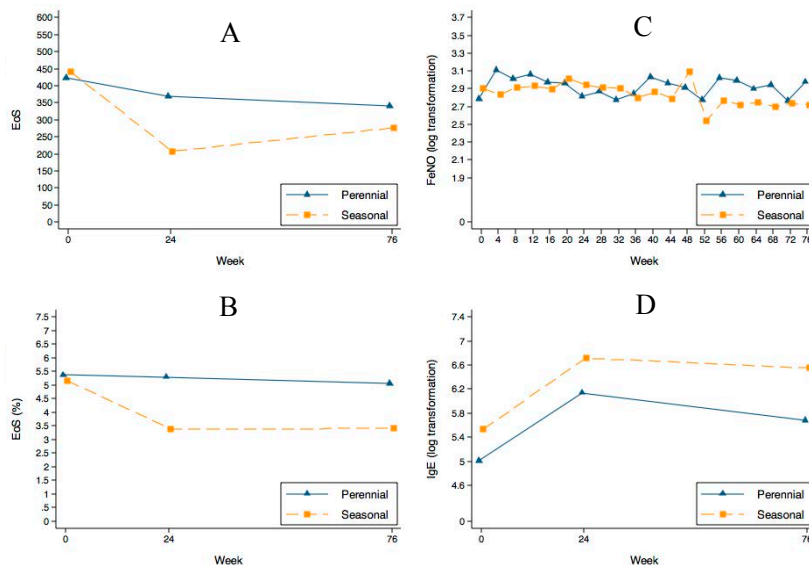
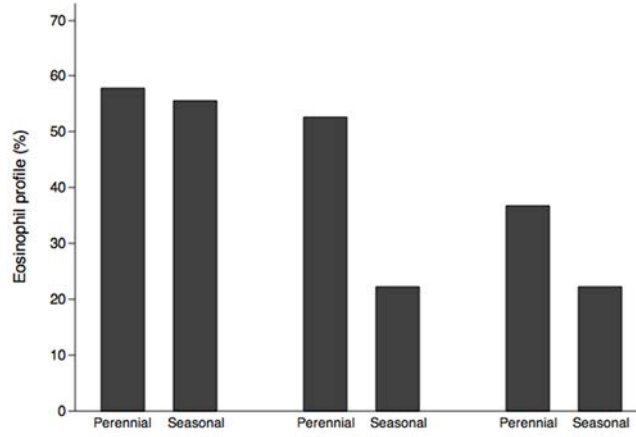


Figure 3. Changes in eosinophil count, FeNO, and IgE values during follow-up in both groups. (A,B) show the decrease in eosinophils. A non-statistically significant trend towards a decrease in the absolute number of cells ( $p = 0.086$ ) was found. Although the difference was not statistically significant, the seasonal group showed a more marked decrease. FeNO values (C) remained stable along the follow-up and the IgE concentration (D) initially increased in both groups—as expected—and showed a trend to stabilize or slightly decrease during follow-up.

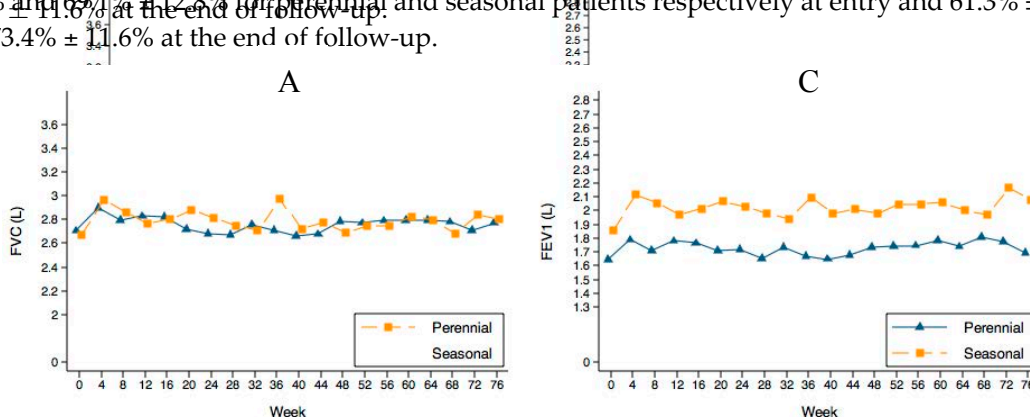
Eosinophils showed a trend towards a decrease in the absolute number of cells ( $p = 0.086$ ) but not in percentage ( $p = 0.251$ ) (Figure 3A,B). The percentage of patients with an eosinophil profile above 300 cells decreased during follow-up: in perennial allergic patients from 57.9% at entry to 52.6% at week 24 and to 36.8% at week 76 ( $p = 0.194$ ), and in seasonal allergic patients from 55.6% at entry to 22.2% at 24 weeks, remaining at 22.2% at 76 weeks ( $p = 0.134$ ) (Figure 4).



**Figure 4.** Changes in eosinophil profiles (more than 300 eosinophils/ $\mu$ L in peripheral blood) over the course of the study.

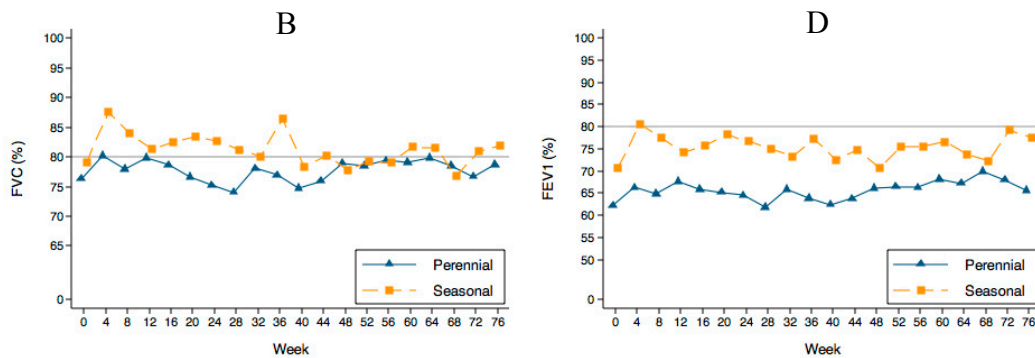
FENO median values at entry were within normal limits (Table 1). Figure 3-C shows that FENO median values at entry were within normal limits (Table 1). Figure 3-C shows that FENO values remained stable during omalizumab treatment, despite the reduction in oral corticosteroids. FENO concentration increased significantly ( $p = 0.001$ ) with a  $p_{\text{week}} = 0.030$ . Although the trend was similar in the two groups, the values were consistently higher in the seasonal group ( $p_{\text{seasonal}} = 0.656$ ;  $p = 0.026$ ) (Figure 3D).

**2.4. PFTs Evolution**  
 Despite oral MP decrease, PFTs did not deteriorate (Figure 5) in either group. However, the seasonal allergic patients maintained higher spirometry values (around 200 mL) which, although not statistically significant, could be considered clinically relevant. FEV<sub>1</sub>/FVC values were 60.7%  $\pm$  13.1% and 69.1%  $\pm$  12.8% for perennial and seasonal patients respectively at entry and 61.3%  $\pm$  12.2% and 73.4%  $\pm$  11.6% at the end of follow-up.



**Figure 5. Cont.**





**Figure 5.** Evolution of the spirometries during follow-up. (A,C) show the absolute value in liters (L) and (B,D) the percentage of the predicted value. The lines in (B,D) show the normal value. FVC: forced vital capacity. FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second.

### 2.5. Side Effects

The treatment was well-tolerated and no relevant side effects were detected.

### 3. Discussion

In November 2006, the GINA [1] later followed by the Guía Española para el Manejo del Asma GEMA [11] and some other guidelines included a biological treatment for bronchial asthma for the first time. This treatment was omalizumab, which had shown its clinical efficacy and effectiveness [4,9]. This drug was marketed for severe IgE-mediated asthma patients allergic to a perennial allergen and was included as add-on therapy in GINA step 5 asthma patients. Some authors have proposed that omalizumab may have a wider range of possible prescriptions. Nonetheless, the manufacturer has not changed the prescription criteria for asthma. The drug is still recommended only for severe asthma patients allergic to at least one perennial allergen.

Omalizumab has been tested in cases of rhinitis caused by seasonal allergens causing symptoms during the season of pollination, with great success [12] as well as in perennial allergic rhinitis [13]. Our purpose in the present study was to evaluate whether omalizumab could be as effective in severe oral corticosteroid-dependent chronic asthma attributed to a seasonal allergen as in patients affected by a perennial allergen.

We were careful to identify seasonal allergic patients as reliably as possible in order to distinguish them from perennial allergic. We recruited two patients allergic to perennial allergens for every patient with seasonal allergy. This procedure was chosen to allow a better comparison of the behavior of the perennial group with that of our previously published cohort [14], which included 32 patients followed up during two years. All patients were oral corticosteroid-dependent and fulfilled the criteria for omalizumab treatment, except for the fact that one group included sensitization to seasonal allergens. The rate of non-responders, between 5% and 10%, was in accordance with our previous experience [14]. The patient sample size was calculated based on our previous experience since empirical information was available. We considered a minimum of 10 patients to be representative if the behavior of the group was homogeneous. Our results showed that both groups had a similar clinical response to omalizumab.

In the past few years, several attempts have been made to categorize severe asthma into phenotypes by the application of unsupervised cluster analyses. Apart from allergic asthma, the most prominent phenotype to emerge is characterized by eosinophilic airway inflammation in spite of using high-intensity anti-inflammatory treatment [15,16]. About one-third of patients with severe asthma are considered to have this refractory eosinophilic asthma phenotype [17]. Our cohort of patients could be included in this group, since all were receiving oral corticosteroids but had a notably high concentration of eosinophils (>400 cells and >5%); these rates were above the ones used in the DREAM [16] and MENSA [17] studies for defining patients as eosinophilic and thus eligible for prescription of an anti-IL5 mAb [18]. In the MENSA study, the geometric mean of eosinophils was

the DREAM [16] and MENSA [17] studies for defining patients as eosinophilic and thus eligible for prescription of an anti-IL5 mAb [18]. In the MENSA study, the geometric mean of eosinophils was 295 cells per microliter [19]. In both our groups, the eosinophil count fell progressively after omalizumab exposure, though the reduction was more marked after 24 weeks in the seasonal group. Moreover, the percentage of patients showing the eosinophil profile also decreased notably and with a similar intensity in both groups. This is not surprising because in the airways of patients with allergic asthma, the drug reduces FcεRI+ (IgE high affinity receptor) and IgE+ cells and causes a profound reduction in tissue eosinophilia, together with reductions in submucosal T-cell and B-cell counts [5,20].

FeNO values were mainly normal or quite low, in any case lower than the values found in the DREAM [18] and MENSA [19] studies. This is probably because all patients were oral corticosteroid-dependent. The number of overweight or obese patients was also similar, thus ruling out excess weight as a potential confounding factor.

The behavior of the two groups was quite similar and no statistically significant intergroup differences were found. The decrease in the year exacerbation rate in both groups despite the decrease in the oral corticosteroid (OC) consumption endorses the clinical effect of omalizumab toward a better disease stabilization and control. The only sustained difference was the permanently higher FEV<sub>1</sub> value in the seasonal group that, though not statistically significant, was clinically relevant (200 mL at entry and maintained during the follow-up). This suggests that permanent exposure to allergens may be more harmful than episodic exposure. The side-effect profile was highly favorable in both groups.

The study has several limitations, the most important being the reduced number of patients and the lack of a placebo randomized control group. Rather than comparing two different treatments, we assessed the clinical response to the same treatment in two different populations: patients allergic to perennial allergens and patients allergic to seasonal allergens. The only way to perform a randomized study would be to have had a treated and a placebo arm in each group. Considering the impossibility of preparing a reliable placebo, and the fact that omalizumab is indicated only for patients allergic to at least one perennial allergen, a study of this kind would have to be done by the pharmaceutical company. Thus, we believe that our study represents the only way to make this information available in the literature. Finally, distinguishing between perennial and seasonal patients is extremely complex although we are confident that we were able to do so. Our discussion, based on our results helps to make understandable why chronic severe allergic asthma patients sensitized to seasonal allergens can also benefit from anti-IgE treatment. Since it has been shown in previous studies that sensitization to different allergens is not associated with significant differences in severity and control of asthma [21] one could expect similar results regarding treatment.

The results of several large randomized trials have shown that omalizumab is effective and well-tolerated as an add-on therapy in patients with severe persistent allergic asthma due to perennial allergen exposure. Omalizumab treatment significantly improves symptoms and disease control, reduces asthma exacerbations, and increases patients' quality of life [22]. Our study corroborates these findings, but also shows that omalizumab is helpful for severe chronic asthma caused by seasonal allergens.

## 4. Materials and Methods

### 4.1. Study Design

In this prospective interventional study performed at the Corporació Sanitària Parc Taulí, a 750-bed university hospital with a reference area of 450,000 inhabitants, two groups of patients with uncontrolled severe oral corticosteroid dependent allergic asthma were treated with the same drug, omalizumab. The study was approved by the hospital's ethics committee (CEIC/CEIm Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí-2017/527). Since the treatment for asthma attributed to a seasonal allergen was an off-label indication, its use was considered as compassionate; in accordance with the Spanish legislation, written informed consent was obtained in these patients.

#### 4.2. Population

Eligible patients met the ERS/ATS criteria for a diagnosis of severe asthma; all had stable treatment requirements of at least 1000 µg fluticasone propionate with 100 µg of salmeterol or equivalent. Patients were considered to be corticosteroid-dependent when they required a minimum of 4 mg of methyl-prednisolone (MP) per day  $\geq 1$  year or boosters of MP equivalent to a mean daily dose of 4 mg of MP. Participants had to maintain their treatment (standard of care) throughout the study. Exclusion criteria included past or present smoking, substantial uncontrolled comorbidity, possibility of pregnancy, and history of poor treatment adherence.

Uncontrolled asthma was defined according to the ERS/ATS criteria [23]. Patients had to follow any one of the following criteria: frequent severe exacerbations (two or more bursts of systemic oral corticosteroids (OCs) ( $>3$  days each) in the previous year or requiring to double their baseline dose of OCs); serious exacerbations: at least one hospitalization, Intensive Care Unit stay or mechanical ventilation in the previous year; airflow limitation:  $FEV_1 < 80\%$  predicted (in the presence of reduced  $FEV_1/FVC$  defined as less than the lower limit) following a withhold of both short- and long-acting bronchodilators.

We classified patients into two groups: (a) those with asthma due to seasonal allergens, and (b) those with asthma due to perennial allergens. In both situations, a cause-effect relationship had to be clinically established. For each patient with asthma due to seasonal allergens, we recruited the next two consecutive patients with asthma due to perennial allergens. The criteria used to discern the type of allergen causing the asthma were the following: (a) when a single perennial allergen was involved (dust mites or moulds), the asthma was considered to be caused by a perennial allergen; (b) When the single allergen was a pollen, and the hospital patient's folder revision revealed that the asthma showed seasonal symptoms at the beginning, the asthma was considered seasonal; (c) in cases in which both seasonal and perennial allergen sensitization was detected, in patients sensitized to epithelia at the time of the first skin prick tests, we made all possible efforts to ensure that exposure was stopped. In addition to the clinical information at the hospital we reviewed the electronic medical records of patients in which the primary care physician had documented the absence of animal exposure. In case of doubt, we personally contacted the patient's primary care physician. Thus, although persisting, this sensitization was considered irrelevant to disease's evolution. All patients with pollen seasonal allergy had perennial symptoms before the appearance of house dust mite sensitization.

Non-responders were those patients in which omalizumab did not allow a decrease in the number of exacerbations and/or oral corticosteroid consumption.

The primary outcomes were the oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab and the rate of exacerbations. The secondary variables were changes in pulmonary function tests (PFTs) and the exhaled fraction of nitric oxide (FeNO). The safety outcome was the reporting of side effects.

#### 4.3. Size Calculation

We planned to recruit a minimum of ten patients in the seasonal group. For each patient with asthma due to a seasonal allergen, we recruited the next two consecutive patients with asthma due to a perennial allergen that fulfilled the criteria. We assumed a loss of 10% in each group.

#### 4.4. Procedures

(a) A skin prick test was performed in every patient (ALK-Abello<sup>®</sup> testing allergens); (b) The test was considered positive when the reaction was  $\geq$  to histamine and  $\geq 3$  mm; (c) Omalizumab dose was calculated according to the Novartis<sup>®</sup> dosing table based on IgE concentration and patient's weight. Depending on the total dose, the drug was administered subcutaneously, either bi-weekly or monthly; (d) Patients were considered responders or non-responders after 24 weeks of omalizumab treatment; (e) The dose of oral MP was tapered at a rate of 2 mg every two weeks depending on tolerance, as in previous studies [4,14]; (f) At each monthly visit, a forced spirometry and FeNO measurement were

performed and the accumulated monthly MP dose was calculated; (g) The follow-up lasted 76 weeks; (h) Side-effects were investigated at each outpatient visit.

#### 4.5. Statistical Analysis

Descriptive analysis was performed using central tendency and dispersion measures for continuous variables and the distribution of frequencies for categorical variables. Depending on the variable distribution, *t*-test, Wilcoxon rank-sum, or Fisher's exact test was used to analyze the homogeneity between groups. Linear mixed-models with two levels (subject and visit) were fitted to analyze the evolution of the different parameters of interest over time. Because the distributions of residuals of corticoids, FeNO and IgE were skewed, data were log-transformed for analysis. In all cases, a *p* score less than 0.05 was considered statistically significant. Software STATA version 11.2 (Stata Corp., College Station, TX, USA) was used.

### 5. Conclusions

These findings have two direct implications, one pathophysiological and one clinical. From the pathophysiological point of view, we can now confirm that it is the presence of the IgE that causes the persistence of the allergic cascade, and that allergens are merely a trigger factor. This would at least be proven in case of asthma due to seasonal allergens. In case of perennial allergens, the continuous exposure to the allergen precludes us extending this conclusion to this group. The clinical implication is that omalizumab prescription should be extended to severe asthma patients allergic to seasonal allergens.

**Acknowledgments:** The authors thank Michael Maudsley of the University of Barcelona's Language Service for checking the English.

**Author Contributions:** Christian Domingo and Xavier Pomares: design of the study, patients recruitment, treatment and follow-up, manuscript writing. Both authors are guarantor of the paper. Albert Navarro: statistical analysis. Núria Rudi: pharmacist responsible of omalizumab treatment. Ana Sogo: patient's treatment and follow-up. Ignacio Dávila: manuscript supervision. Rosa Maria Mirapeix: statistical analysis and manuscript supervision.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available online: <http://www.ginasthma.org/documents> (accessed on 22 June 2015).
2. Domingo, C.; Pacheco, A.; Hinojosa, M.; Bosque, M. The relevance of IgE in the pathogenesis of allergy: The effect of an anti-IgE drug in asthma and other diseases. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* **2007**, *1*, 151–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Domingo, C. Omalizumab for severe asthma: Efficacy beyond the atopic patient? *Drugs* **2014**, *74*, 521–533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Domingo, C.; Pomares, X.; Angrill, N.; Rudi, N.; Amengual, M.; Mirapeix, R.M. Effectiveness of omalizumab in non-allergic severe asthma. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **2013**, *27*, 45–53. [[PubMed](#)]
5. Humbert, M.; Beasley, R.; Ayres, J.; Slavín, R.; Hébert, J.; Bousquet, J.; Beeh, K.M.; Ramos, S.; Canonica, G.W.; Hedgercock, S.; 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*, 309–316. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Venera Mdel, C.; Pérez De Llano, L.; Bardagí, S.; Ausin, P.; Sanjuas, C.; González, H.; Gullón, J.A.; Martínez-Moragón, E.; Carretero, J.A.; Vera, E.; et al. Omalizumab therapy in severe asthma: Experience from the Spanish registry—Some new approaches. *J. Asthma* **2012**, *49*, 416–422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Braunstahl, G.-J.; Chen, C.-W.; Maykut, R.; Georgiou, P.; Peachey, G.; Bruce, J. The eXpeRIence registry: The “real-world” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir. Med.* **2013**, *107*, 1141–1151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8. Barnes, N.; Menzies-Gow, A.; Mansur, A.H.; Spencer, D.; Percival, F.; Radwan, A.; Niven, R. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: A retrospective UK real-world study. *J. Asthma* **2013**, *50*, 529–536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Normansell, R.; Walker, S.; Milan, S.J.; Walters, E.H.; Nair, P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *13*, CD003559.
10. Powe, D.G.; Jagger, C.; Kleinjan, A.; Carney, A.S.; Jenkins, D.; Jones, N.S. “Entopy”: Localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin. Exp. Allergy* **2003**, *33*, 1374–1379. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Guía Española Para el Manejo del Asma-GEMA 4.0. Available online: <http://www.semg.es/documentos-semg/guias/1164-gema-4-0-2015.html> (accessed on 22 September 2015).
12. Casale, T.B.; Condemi, J.; LaForce, C.; Nayak, A.; Rowe, M.; Watrous, M.; McAlary, M.; Fowler-Taylor, A.; Racine, A.; Gupta, N.; et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *JAMA* **2001**, *9*, 2956–2967. [[CrossRef](#)]
13. Babu, K.S.; Polosa, R.; Morjaria, J.B. Anti-IgE emerging opportunities for omalizumab. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2013**, *13*, 765–777. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Domingo, C.; Moreno, A.; Jose Amengual, M.; Monton, C.; Suarez, D.; Pomares, X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr. Med. Res. Opin.* **2011**, *27*, 45–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Haldar, P.; Pavord, I.D.; Shaw, D.E.; Berry, M.A.; Thomas, M.; Brightling, C.E.; Wardlaw, A.J.; Green, R.H. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *178*, 218–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Moore, W.C.; Meyers, D.A.; Wenzel, S.E.; Teague, W.G.; Li, H.; Li, X.; D’Agostino, R., Jr.; Castro, M.; Curran-Everett, D.; Fitzpatrick, A.M.; et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2010**, *181*, 315–323. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Pavord, I.D.; Haldar, P.; Bradding, P.; Wardlaw, A.J. Mepolizumab in refractory eosinophilic asthma. *Thorax* **2010**, *65*, 370. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Pavord, I.D.; Korn, S.; Howarth, P.; Bleecker, E.R.; Buhl, R.; Keene, O.N.; Ortega, H.; Chanez, P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2012**, *380*, 651–659. [[CrossRef](#)]
19. Ortega, H.G.; Liu, M.C.; Pavord, I.D.; Brusselle, G.G.; FitzGerald, J.M.; Chetta, A.; Humbert, M.; Katz, L.E.; Keene, O.N.; Yancey, S.W.; et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1198–1207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Holgate, S.; Casalle, T.; Wenzell, S.; Bousquet, J.; Deniiz, Y.; Reissner, C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2005**, *115*, 459–465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Domínguez Ortega, J.; Quirce, S.; Delgado, J.; Dávila, I.; Martí-Guadaño, E.; Valero, A. Diagnostic and therapeutic approaches in respiratory allergy are different depending on the profile of aeroallergen sensitization. *Allergol. Immunopathol.* **2014**, *42*, 11–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. D’Amato, G.; Stanzola, A.; Sanduzzi, A.; Liccardi, G.; Salzillo, A.; Vitale, C.; Molino, A.; Vatrella, A.; D’Amato, M. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): A review. *Multidiscip. Respir. Med.* **2014**, *15*, 23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Chung, K.F.; Wenzel, S.E.; Brozek, J.L.; Bush, A.; Castro, M.; Sterk, P.J.; Adcock, I.M.; Bateman, E.D.; Bel, E.H.; Bleecker, E.R.; et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* **2014**, *43*, 343–373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



## 5.2 Segon estudi:

***“A step-down protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid-dependent allergic asthma patients”***

Christian Domingo, **Xavier Pomares**, Albert Navarro, M<sup>a</sup> José Amengual, Concepción Montón C, Ana Sogo i Rosa M<sup>a</sup> Mirapeix.

Article publicat a British Journal of Clinical Pharmacology

**Br J Clin Pharmacol. 2018; 84:339-348**

## **Segon estudi:**

### **“Protocol de reducció de dosi del tractament amb omalizumab en l’asma al·lèrgica corticodependent”**

Antecedents: No existeixen uns criteris definits per la reducció de dosi o retirada del tractament amb omalizumab. L’objectiu d’aquest estudi ha estat avaluar la viabilitat d’un protocol de reducció de dosi d’omalizumab (estudi OMADORE; **OMAlizumab DOse REduction**) en l’asma al·lèrgica greu.

Mètodes: Es van incloure un total de 35 pacients amb asma al·lèrgica greu tractats durant un període mínim de 12 mesos amb corticoides orals (CO) o l’equivalent a una dosi mitja de 4mgr de metil-prednisolona (MP). Es van seleccionar per entrar en el protocol aquells pacients que havien rebut tractament amb omalizumab durant un mínim 18 mesos, els CO s’havien pogut retirar o reduït a la dosis mínima tolerada i els valors funcionals de l’espirometria es mantenien igual o millors als basals abans d’iniciar el tractament. Intervenció: a) la dosi d’omalizumab es reduïa a la meitat; b) si els pacients es mantenien estables després de 6 mesos la dosi es reduïa novament a la meitat; c) si els pacients necessitaven novament cicles de CO i/o l’espirometria empitjorava  $\geq 10\%$ , la dosi d’omalizumab s’incrementava novament a la dosi prèvia fins l’estabilització clínica.

Resultats: L’edat mitja va ser de 52.5 (17) anys, la dosi mensual mitja acumulada de CO 120 (IQR: 225) mg. Funció pulmonar: FVC: 79.7 (20.2)%; FEV<sub>1</sub>: 64.8 (21.7)%; FEV<sub>1</sub>/ FVC: 61.7(13.8)%. Omalizumab es va poder retirar en un 34.3% dels pacients; un 22.9% van tolerar una reducció de dosi i en un 42.9% la dosi no es va poder modificar. El seguiment posterior a la reducció de dosi o retirada del tractament va estar entre els 12 i 30 mesos. Durant l’aplicació del protocol no es van produir exacerbacions greus que requerissin assistència a urgències o hospitalitzacions.

Conclusions: L’estudi OMADORE ha demostrat que en més d’un 50% de pacients amb asma al·lèrgica greu corticodependent, la dosi d’omalizumab pot ser reduïda o retirada en base a un protocol de reducció de dosi progressiu. En una tercera part dels malalts es va poder retirar el tractament amb bona tolerància clínica.

## 6. Discussió

Els estudis de la present tesi es circumscriuen en dos aspectes fins ara no resolts del tractament anti-IgE amb omalizumab en l'asma al·lèrgica greu i que tenen importants implicacions en la pràctica clínica habitual. El primer estudi es planteja l'eficàcia d'omalizumab en l'asma al·lèrgica greu causada per al·lèrgens estacionals, indicació sense aprovació actual en fitxa tècnica del fàrmac. El segon estudi avalua un aspecte molt debatut en els darrers anys, i fins ara sense resposta, com és de quina forma i quan es pot plantejar una retirada segura d'omalizumab en aquells malalts tractats de forma satisfactòria durant un llarg període de temps. A continuació es discuteixen els resultats dels dos estudis per separat.

### **6.1. Eficàcia del tractament amb omalizumab en l'asma al·lèrgica greu corticodependent causada per al·lèrgens perennes o estacionals**

Els resultats d'aquest estudi posen de manifest que omalizumab es igualment efectiu tant en l'asma al·lèrgica greu causada per al·lèrgens perennes com estacionals. Omalizumab redueix significativament el número d'exacerbacions en els dos grups de tractament amb indiferència del tipus d'al·lergen causant i sense diferències estadístiques entre grups. Aquesta milloria en el control de l'asma s'acompanya d'una reducció paral·lela i també significativa en el consum de CO que poden ser retirats de forma completa en més del 70% de casos en els dos grups de tractament. El consum acumulat mensual de CO durant el seguiment es un 28% superior en el grup perenne respecte al grup estacional, diferències que tot i no ser significatives entre grups suggereixen que l'exposició més continuada en el grup perenne pot ser més perjudicial que l'exposició intermitent del grup estacional. A pesar del descens en el consum de CO les proves de funció pulmonar es van mantenir estables durant tot el seguiment en ambdós grups, en el grup de pacients estacionals els valors de la espirometria van ser de forma sostinguda més alts (sobre 200 mL), diferències no significatives clínicament. En quan a l'avaluació dels marcadors de senyalització d'activació de la via *Th2*, en la introducció ja s'ha destacat la seva importància per ajudar a definir els diferents fenotips d'asma greu i per poder dirigir millor el tractament. En més d'un 50% dels malalts inclosos, tan del grup perenne com estacional, a pesar de presentar un AGNC i estar tractats amb dosis altes de



Cls més CO tenien nivells mitjos d'eosinòfils en sang elevats ( $> 300$  cèl·lules) abans d'iniciar el tractament amb omalizumab. En molts dels nostres casos els nivells d'eosinòfils ( $\geq 400$  cèl·lules i  $>5\%$ ) estaven per sobre dels punts de tall establerts en els estudis DREAM (57) i MENSA (59) per definir els malalts amb un fenotip eosinofílic refractari i com a possibles candidats a tractament anti-IL5. Es va observar com el tractament amb omalizumab va tendir a disminuir els nivells totals d'eosinòfils en els dos grups tot i que aquesta reducció va ser més marcada en el grup d'estacionals on el percentatge de malalts amb perfil d'eosinòfils superior a 300 cèl·lules va caure d'un 55% basal pre-omalizumab, a un 22% als 18 mesos d'iniciat el tractament. Aquesta resposta està d'acord amb la reducció observada en l'expressió de receptors d'alta afinitat FcεRI en la via aèria de pacients amb asma al·lèrgica tractats amb omalizumab, i per tant de cèl·lules IgE+, així com reduccions en l'eosinofília tissular i disminució a nivell de submucosa bronquial del número de limfòcits-B i limfòcits-T (69). Els valors de FeNO elevats s'han relacionat amb un patró d'inflamació eosinofílica, a una millor resposta als Cls i son un marcador d'atòpia (70); en el present estudi els valors basals mitjos de FeNO van ser baixos ( $< 20$  ppb) basalment, tant en el grup perenne com en el estacional, així com durant el seguiment. Aquest fet el relacionem amb la corticodependència dels malalts inclosos en l'estudi. El número de pacients amb sobrepès o obesitat en ambdós grups va ser similar descartant-se el pes com un factor de confusió (71). En quan als valors en sang de IgE aquests van incrementar-se de forma significativa en resposta al tractament i per la formació d'immuno-complexes omalizumab-IgE en ambdós grups de tractament tot i que aquesta resposta va ser més consistent en el grup estacional amb nivells basals discretament més elevats.

El criteri per iniciar tractament anti-IgE s'ha basat durant tot aquest temps en l'assumpció de que l'asma al·lèrgica greu precisa d'una exposició sostinguda, i per tant causada per al·lèrgens perennes, que mantinguin la cascada al·lèrgica constantment activada; aquesta hipòtesis menysté el paper crític que juga la IgE com a controladora de la resposta al·lèrgica. Els nostres resultats qüestionen la importància del tipus d'exposició, perenne o estacional, ja que en absència d'aquesta (o a molt baixes concentracions) sembla existir un sistema que manté retro alimentada l'activació de la cascada al·lèrgica. La milloria clínica en resposta a la teràpia anti-IgE en els dos grups, amb independència del tipus d'exposició, posa de manifest que l'al·lèrgen actua com a disparador de la cascada al·lèrgica però que es la IgE qui finalment perpetua la resposta inflamatòria inclús en absència d'exposició continuada.

S'han descrit diversos mecanismes fisiopatològics per permeten explicar la resposta a la teràpia anti-IgE basada en els nostres resultats i que es discuteixen a continuació:

Primer, en l'asma al·lèrgica greu la producció de IgE està incrementada el que potencia tot el procés mediat per IgE. La nostra cohort de malalts presentava nivells basals elevats de IgE, en el grup perenne eren de 173 UI (L) mentre que en el grup estacional eren inclús discretament més alts de 229 UI (L).

Segon, destacar la importància de la IgE monomèrica (no fixada a l'al·lergen), capaç de fixar-se als seus receptors d'alta afinitat FcεRI i activar la senyalització intracel·lular i la producció de citocines (ex. IL-4, IL-6, IL-13, TNF-α) que mantenen la *via Th2* activada sense necessitat de que hi hagi un fenomen d'entrecruament al·lergen-IgE o "*crosslinking*". La fixació de la IgE monomèrica sobre els receptors mastocitaris potencia la seva supervivència mitjançant l'alliberació autocrina de IL-6 (72,73); i a nivell de basòfils intensifica l'alliberació de IL-4, citocina clau en el canvi de classe dels limfòcits B així com en la producció de IgE (74).

Tercer, una exposició incrementada a la IgE evita el fenomen de regulació a la baixa dels receptors d'alta afinitat FcεRI en la superfície de les cèl·lules efectores (75). Omalizumab aconsegueix una reducció de més del 95% en els nivells de IgE lliure en sang a les poques hores d'iniciat el tractament, aquests receptors FcεRII al no ser ocupats per la IgE patiran un procés d'endocitosis cel·lular que es traduirà en una reducció de la seva expressió en la superfície de les cèl·lules efectores i per tant en un bloqueig de la resposta al·lèrgica.

Quart, destacar l'important paper que juguen també els receptors de baixa afinitat per la IgE FcεRII (o CD23) a nivell de limfòcits B, ja que participen en la citotoxicitat cel·lular dependent de IgE, en la captura i presentació de l'antigen així com en la regulació a la baixa en la síntesis de la IgE en presència d'aquesta (76). Aquesta regulació a la baixa en la producció de la IgE per part de CD23 es produeix no obstant a concentracions entre 100 i 1000 vegades més altes de IgE comparades amb la regulació a l'alça dels receptors d'alta afinitat FcεRI, aquest fet pot permetre explicar el perquè reduccions en la producció de IgE per manca d'exposició a l'al·lergen o en exposicions intermitents com les estacionals aquest procés de regulació a la baixa no arribi a funcionar i es manté en cert grau la producció de IgE.

Com a limitacions de l'estudi cal tenir en compte el numero limitat de malalts inclosos i la manca d'un grup control amb placebo tot i que aquest es un estudi pilot que no ha pretès comparar dos tractaments diferents sinó la resposta a un mateix tractament en dos grups de pacients diferents. La distinció entre els pacients amb asma al·lèrgica amb sensibilització perenne o estacional es complexa tot i que en aquest punt tenim la confiança de que s'ha realitzat correctament.

En conclusió omalizumab ha demostrat en diversos estudis aleatoritzats i controlats la seva eficàcia com a teràpia d'adició en l'asma al·lèrgica greu causada per al·lèrgens perennes, amb millories en el control de la malaltia, símptomes, reducció d'exacerbacions i qualitat de vida. El nostre estudi corrobora aquests resultats però a més a més també demostra que omalizumab es igualment efectiu en l'asma al·lèrgica greu causada per al·lèrgens estacionals.

## **6.2.- Protocol de reducció de dosi del tractament amb omalizumab en l'asma al·lèrgica corticodependent**

L'estudi *OMAlizumab DOse REDuction* (OMADORE) es el primer i únic estudi que ha avaluat, en malalts amb asma al·lèrgica greu corticodependent, la possibilitat de reduir o retirar el tractament amb omalizumab en base a un protocol de reducció de dosi. El disseny del protocol es va centrar fonamentalment en la seguretat del pacient, amb l'objectiu d'evitar exacerbacions greus atribuïbles a l'aplicació del protocol.

En el moment actual no existeixen recomanacions sobre quan i com es pot plantejar una retirada segura del tractament amb omalizumab. Existeixen diversos estudis dissenyats per avaluar la retirada d'omalizumab després de temps variables de tractament coincidint tots ells amb la suspensió brusca del fàrmac i que es repassen breument a continuació. L'any 2009 Slavin i col., en context de l'estudi INNOVATE, van avaluar 476 malalts amb asma al·lèrgica greu tractats amb omalizumab durant 26 setmanes; relacionant el grau de control de l'asma amb els nivells en sang de IgE lliure, IgE total i omalizumab. A les 18-20 setmanes de la retirada d'omalizumab s'observà com els nivells de IgE lliure en sang retornaven als seus valors basals amb reaparició de la simptomatologia asmàtica (77). Posteriorment el 2010 Molimard i col. en un estudi multicèntric retrospectiu en vida real realitzat a França, van avaluar la retirada en 61 malalts (adults i pediàtrics) després d'un temps variable de tractament de  $22,7 \pm 13,1$  mesos. La retirada d'omalizumab va suposar la pèrdua de control de l'asma en el 55%

dels pacients durant els 12 mesos posteriors a la suspensió; tot i no poder relacionar el temps de tractament amb la tolerància a la retirada si que en aquells malalts amb una millor resposta al tractament la tolerància a la retirada va ser millor (78). Aquests primers estudis suggerien que temps de tractament inferiors a 12-24 mesos no semblaven recomanables per una retirada brusca del fàrmac.

Lowe i Renard el 2011 van presentar un model que suggeria que la producció de IgE en malalts tractats amb omalizumab es reduïa de forma progressiva assolint un estat d'equilibri després de 5 anys de tractament, basats en aquest model la retirada d'omalizumab s'associaria a un augment progressiu en la producció de IgE estimant-se que no seria fins els 10-15 anys de la retirada que aquests nivells de IgE podrien retornar als seus valors basals (79). En base als resultats d'aquest model els estudis posteriors de retirada es van plantejar després de períodes de tractament més perllongats. En un estudi d'origen Polonès, la retirada d'omalizumab en 11 pacients tractats de forma perllongada durant  $67,7 \pm 11,6$  mesos, va suposar la pèrdua de control en més del 80% dels malalts ja en els primers 5 mesos posteriors a la retirada (80). Cal dir que més del 60% d'aquests malalts seguien precisant CO abans de la retirada el que fa pensar que la resposta prèvia a omalizumab potser no havia estat del tot òptima. Nopp i col. van avaluar 18 malalts tractats durant més de 6 anys i van fer un seguiment durant els 3 anys posteriors a la retirada. La retirada no va suposar canvis significatius en el control de l'asma ni en la funció pulmonar. Es va mesurar també el CD-sens dels basòfils, com a marcador de sensibilitat al·lèrgica, observant-se una reducció d'aquest durant el tractament i després de la retirada. Segons aquests resultats la capacitat de resposta al·lèrgica davant noves exposicions sembla que es mantindria reduïda inclús tres anys després de la retirada d'omalizumab. Aquesta milloria podria explicar-se per una regulació a la baixa dels receptors FcεRI dels basòfils. La principal limitació però d'aquest estudi es que 15 dels 18 pacients inclosos eren al·lèrgics al epíteli de gat sense poder-se demostrar una exposició mantinguda durant el seguiment a aquest al·lèrgen (81).

Amb un disseny més robust s'ha publicat recentment l'estudi XPORT que va avaluar 175 pacients tractats amb Omalizumab durant més de 5 anys que van ser aleatoritzats a continuar amb el mateix tractament o a rebre placebo amb seguiment durant 1 any. L'objectiu primari va ser avaluar el temps d'aparició de la primera exacerbació greu de l'asma en ambdós grups. No van presentar exacerbacions un 67% de malalts del grup que va continuar amb omalizumab respecte un 47% del grup placebo (RR 0.49; 95% CI, 0.28-0.86), això va suposar una diferència en el risc relatiu d'una primera exacerbació del 40%

(82). Aquests resultats posen de manifest que a pesar d'un tractament previ perllongat de més de 5 anys, el manteniment d'omalizumab semblaria més segur que retirar-lo. Destacar però que fins un 47% del pacients del grup placebo seguien controlats als 12 mesos de la retirada i que per tant l'estudi no ens permet definir quins pacients poden ser candidats a una retirada segura. Com a limitacions cal assenyalar que el temps mínim de tractament per la inclusió era de 5 anys però que el temps total de tractament va ser variable entre malalts, a més en cas d'exacerbació greu omalizumab podia ser reintroduït el que no va permetre avaluar l'impacte real de la retirada sobre el control de l'asma abans i després del tractament perllongat amb omalizumab. Finalment en un recent estudi en vida real realitzat al nostre país Vennera i col. publiquen els resultats de 49 pacients que accepten la retirada d'omalizumab després de més de 6 anys de tractament amb l'interès que son seguits durant els 48 mesos posteriors a la retirada (83). Als 12 mesos de la retirada un 25% de pacients va perdre el control per reaparició d'exacerbacions, percentatge que augmentava al 40% als 48 mesos. Cal dir però que un 60% es van mantenir estables als 4 anys de la retirada, a pesar d'això l'estudi no permet concloure una vegada més quin tipus de malalt es més susceptible a la retirada.

L'evidència disponible fins a dia d'avui no permet resoldre per tant les qüestions que ha plantejat l'estudi OMADORE de la present tesi, l'objectiu principal del qual ha estat avaluar si es possible una retirada segura d'omalizumab en base a un protocol de reducció progressiva de la seva dosi, seguint en certa manera un esquema similar a la reducció que es fa en altres tractaments per l'asma com els CIs.

En relació al disseny del protocol tots els pacients inclosos en l'estudi OMADORE es van considerar responedors a omalizumab en funció dels criteris de la "*Global Evaluation of Treatment Effectiveness*" (GETE), mesura d'avaluació composta que inclou la visita mèdica (mensuals durant l'aplicació del protocol i trimestrals després de la retirada), revisió de cursos clínics, espirometria, qüestionaris i medicació de rescat (84). Per definir els pacients responedors a omalizumab es recomana valorar el GETE als 4 mesos d'haver-se iniciat el tractament, nosaltres vam ampliar aquest període als 6 mesos. Aquesta decisió es va prendre en base a l'experiència prèvia del nostre grup amb malalts asmàtics greus tractats amb altres fàrmacs immunomoduladors com el metotrexate on la milloria en el control no s'assolia en alguns casos fins els 9-10 mesos d'iniciat el tractament (85). Un cop considerat que el GETE dels pacients era bo o excel·lent el tractament es va mantenir durant 12 mesos més el que va suposar un període mínim de tractament a dosis plenes amb omalizumab de 18 mesos a partir del qual es podia

considerar l'elegibilitat dels malalts per iniciar el protocol de reducció de dosi. Això no volia dir que el protocol s'apliqués a tothom en aquest punt sinó que a partir d'aquest moment, si es complien els criteris establerts (retirada dels CO o mínima dosi de CO tolerada amb estabilitat de l'asma i de la funció pulmonar) es podia començar a implementar. L'aplicació del protocol va ser per passos amb reduccions successives d'un 50% de la dosi d'omalizumab cada 6 mesos fins la retirada completa. Els malalts eren reavaluats mensualment i si empitjorava el control de l'asma es retornava a la dosi prèvia d'omalizumab considerada més segura, per aplicar les següents reduccions de dosi calia que es mantinguessin tots els criteris previs exigits per iniciar la reducció.

L'estudi OMADORE ha demostrat que un 34% del malalts toleren l'aplicació del protocol de reducció de dosi (grup tolerant), sense exacerbacions greus de l'asma ni efectes secundaris atribuïbles a l'aplicació d'aquest, possibilitant la retirada completa d'omalizumab amb estabilitat clínica posterior durant el període de seguiment que va anar dels 12 a 36 mesos. Un 23% dels malalts van tolerar una reducció parcial de la dosi d'omalizumab (grup parcialment tolerant), mentre que en el 43% restant el protocol no es va poder implementar mai o ja no van tolerar la primera reducció de dosi (grup intolerant). Considerem d'especial importància poder definir bé el grup intolerant ja que tot i tenir un GETE bo el 80% dels malalts d'aquest grup mai van assolir els criteris per iniciar la reducció. En els estudis previs de retirada inclús després de períodes perllongats de més de 5 anys de tractament, un 25-35% del malalts perden el control durant el primer any post retirada (82,83); aquest percentatge de malalts als qui fracassa la retirada es similar al percentatge de malalts que l'estudi OMADORE defineix com intolerants i als qui per tant l'aplicació del protocol evitaria la presa de decisions errònies en relació a la suspensió d'omalizumab.

A pesar del model suggerit per Lowe i Renard seguim sense poder definir un temps mínim de tractament, l'estudi OMADORE planteja un temps mínim de tractament de 18 mesos a partir del qual es pot començar a implementar la reducció, intervenció que en tots els casos es va produir entre els 18-40 mesos de tractament. Segons aquests resultats considerem que en aquells malalts tractats durant més de 3-3.5 anys si segueixen sense assolir criteris per l'aplicació del protocol serà difícil la seva futura implementació i per tant la retirada del fàrmac.

Tots els pacients inclosos a l'estudi OMADORE van respondre al tractament tot i la reducció dels CO. En el grup tolerant els CO van poder ser retirats a tots el pacients, en el grup parcialment tolerant es van poder reduir tot i la reducció de dosi d'omalizumab

mentre que en el grup intolerant el consum de CO va ser molt més erràtic durant tot el seguiment.

En relació a l'espirometria el grup tolerant va presentar una milloria progressiva que es va fer ja evident des de el primer més de tractament, amb una milloria del FEV1 de  $0.37 \pm 0.73$  mL ( $10.9 + 21.4\%$  del valor de referència) que tot i no ser estadísticament significativa si es va considerar clínicament rellevant. El grup tolerant es el que va presentar millors valors en la espirometria durant la reducció i després de la retirada respecte als valors funcionals dels grups parcialment tolerant i intolerant que son els que van mostrar els pitjors valors. Aquest fet no podem descartar que estigui relacionat amb una major severitat de l'asma d'aquests malalts així com a un menor grau de reversibilitat funcional.

En quan a l'avaluació dels diferents marcadors de senyalització d'activació de la via *Th2* no es van observar diferències significatives entre grups, en el grup tolerant hi va haver una major tendència a la reducció en els nivells d'eosinòfils als 6 mesos de tractament i al final del seguiment que estarien d'acord amb una millor tolerància a la retirada. Els nivells de FeNO no ens van permetre discriminar l'evolució entre els grups així com els nivells de IgE que es van incrementar en tots els grups en relació al tractament amb omalizumab.

L'aplicació del protocol OMADORE va suposar una reducció del 44% en el consum global d'omalizumab.

Es van analitzar diversos models predictius de resposta al protocol sense poder-se definir un model definitiu o un fenotip de malalt que pugui respondre a la retirada, de totes maneres un 40% dels malalts del grup tolerant presentaven milloris de més de 100 mL del FEV1 durant el primer més, reducció del 50% en el consum de CO als 6 mesos sense increments en els valors d'eosinòfils valors de FeNO<50ppb, condicions que només acomplien un 6% de malalts del grup intolerant.

En conclusió la present tesi ajuda a respondre algunes preguntes fins ara no resoltes sobre el tractament de l'asma al·lèrgica amb omalizumab. En primer lloc es demostra l'eficàcia d'omalizumab en l'asma al·lèrgica greu induïda per al·lèrgens estacionals que actuarien al igual que els perennes com a desencadenants de l'asma crònica però seria l'exposició persistent a nivells elevats de IgE la que condicionaria la cronicitat de l'asma i per la tant la bona resposta a la teràpia anti-IgE. En segon lloc l'estudi OMADORE ha demostrat que omalizumab es pot retirar de forma segura en més

d'una tercera part d'asmàtics greus corticodependents i que l'aplicació d'un protocol de reducció de dosi es recomanable per evitar l'aparició d'exacerbacions greus.





## 7. Conclusions

A partir dels resultats obtinguts en els estudis realitzats, les conclusions de la present tesis doctoral son les següents

### **Eficàcia del tractament amb omalizumab en l'asma al·lèrgica greu corticodependent causada per al·lèrgens perennes o estacionals:**

- 1) Omalizumab redueix de forma significativa el número d'exacerbacions així com el consum mig corticoides orals sense diferències entre grups de sensibilització.
- 2) Omalizumab ofereix els mateixos beneficis clínics en el tractament de l'asma al·lèrgica greu tant si es causada per al·lèrgens perennes com estacionals, en la funció pulmonar i en els marcadors Th2 .

### **Protocol de reducció de dosi del tractament amb omalizumab en l'asma al·lèrgica corticodependent:**

- 3) La implementació d'un protocol de reducció de dosis ha estat ben tolerat i segur doncs no s'ha relacionat amb l'aparició de cap exacerbació greu de l'asma.
- 4) En un 34% dels malalts s'ha pogut retirar de manera segura l'omalizumab; un 23% han tolerat una reducció parcial de la dosi i en un 43% no s'ha pogut reduir la dosi d'omalizumab.



## 8. Línies de futur

Els nostres resultats ens porten doncs a prendre les següents decisions clíniques:

1.- Augmentar les indicacions del fàrmac i tractar amb omalizumab no només els malalts amb asma crònica al·lèrgica a al·lèrgens perennes -com diu la fitxa tècnica actual- sinó també els al·lèrgics a al·lèrgens estacionals.

2.- Després d'un període de dos anys de tractament amb omalizumab, plantejar la retirada del fàrmac de manera progressiva en els malalts estables, evitant la retirada brusca d'omalizumab.

3.- L'aplicació del protocol ha de permetre reduir en més d'un 40% el consum global d'omalizumab.

4.- No s'ha pogut definir amb fiabilitat un fenotip de malalt predictor de bona resposta a la retirada de fàrmac. S'hauria de continuar la recerca per tal de poder indentificar "un fenotip predictor" a la retirada del fàrmac.

5.- L'experiència acumulada en l'estudi OMADORE hauria de ser útil per plantejar estudis similars per la retirada d'altres tractaments biològics en l'asma.



## 9. Bibliografía

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.2) [Internet]. [cited 2018 Jan 15]. Available from: <https://www.gemasma.com/>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 [Internet]. [cited 2018 Jan 16]. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb 1;43(2):343–73.
4. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):59–65.
5. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguíbel JM, López Viña A, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther*. 2008 Oct;30(10):1918–31.
6. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jul;114(1):40–7.
7. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):466–71.
8. Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. [Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review]. *Rev Esp Salud Publica*. 2017 Mar 9;91.
9. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015 May;51(5):235–46.
10. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Dec;26(6):710–5.
11. Kim S-H, Sutherland ER, Gelfand EW. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 May;6(3):189–95.
12. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindsvlev-Jensen C, Bonini

- S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1507–15.
13. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):18–24.
  14. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Mar;100(3 Suppl 3):S1-148.
  15. de Vos G, Nazari R, Ferastraoar D, Parikh P, Geliebter R, Pichardo Y, et al. Discordance between aeroallergen specific serum IgE and skin testing in children younger than 4 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Jun;110(6):438–43.
  16. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar 15;8(3):218–30.
  17. Domingo C, Pacheco A, Hinojosa M, Bosque M. The relevance of IgE in the pathogenesis of allergy: the effect of an anti-IgE drug in asthma and other diseases. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2007 Jun;1(2):151–64.
  18. Chefalo PJ, Harding C V. Processing of exogenous antigens for presentation by class I MHC molecules involves post-Golgi peptide exchange influenced by peptide-MHC complex stability and acidic pH. *J Immunol*. 2001 Aug 1;167(3):1274–82.
  19. Rodgers JR, Cook RG. MHC class Ib molecules bridge innate and acquired immunity. *Nat Rev Immunol*. 2005 Jun 1;5(6):459–71.
  20. Domingo C. Omalizumab for Severe Asthma: Efficacy Beyond the Atopic Patient? *Drugs*. 2014 Apr 2;74(5):521–33.
  21. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):445–54.
  22. Weil R, Israël A. T-cell-receptor- and B-cell-receptor-mediated activation of NF-kappaB in lymphocytes. *Curr Opin Immunol*. 2004 Jun;16(3):374–81.
  23. Domingo C, Sogo A. Omalizumab e historia natural del asma alérgica. *Perspectivas de futuro. Monogr Arch Bronconeumol*. 2015 Dec 31;2(4).
  24. Mutalithas K, Guillen C, Day C, Brightling CE, Pavord ID, Wardlaw AJ. CRTH2 expression on T cells in asthma. *Clin Exp Immunol*. 2010 Jul 1;161(1):34–40.
  25. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF, Lichtenstein LM. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest*. 1978 Jul 1;62(1):176–81.

26. MacGlashan D, McKenzie-White J, Chichester K, Bochner BS, Davis FM, Schroeder JT, et al. In vitro regulation of FcεRIα expression on human basophils by IgE antibody. *Blood*. 1998 Mar 1;91(5):1633–43.
27. Cruse G, Cockerill S, Bradding P. IgE alone promotes human lung mast cell survival through the autocrine production of IL-6. *BMC Immunol*. 2008 Jan 23;9(1):2.
28. Maurer D, Ebner C, Reininger B, Fiebiger E, Kraft D, Kinoshita S, et al. The high affinity IgE receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol*. 1995 Jun 15;154(12):6285–90.
29. Holloway JA, Holgate ST, Semper AE. Expression of the high-affinity IgE receptor on peripheral blood dendritic cells: differential binding of IgE in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jun;107(6):1009–18.
30. Rajakulasingam K, Durham SR, O'Brien F, Humbert M, Barata LT, Reece L, et al. Enhanced expression of high-affinity IgE receptor (FcεRI) α chain in human allergen-induced rhinitis with co-localization to mast cells, macrophages, eosinophils, and dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jul;100(1):78–86.
31. Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):914–22.
32. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015 Feb;70(2):115–20.
33. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4(7):549–56.
34. Zhang L, He L, Gong J, Liu C. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9868704.
35. Domingo Ribas C. [Effectiveness and efficiency of an outpatient clinic for corticosteroid-dependent asthmatics]. *Arch Bronconeumol*. 2001 Jun;37(6):274–80.
36. Pomares Amigó X, Montón Soler C. Hospitales de día de enfermedades respiratorias: ¿qué hemos aprendido? *Med Clin (Barc)*. 2011 Apr 16;136(10):454–5.
37. Pérez de Llano LA, Villoro R, Merino M, Gómez Neira M del C, Muñoz C, Hidalgo Á.



- Cost Effectiveness of Outpatient Asthma Clinics. *Arch Bronconeumol*. 2016 Apr;52(4):196–203.
38. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2010 Oct 28;363(18):1715–26.
  39. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, Dente FL, Di Franco A, Giannini D, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther*. 2003 Aug;16(4):237–40.
  40. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. In: Southern KW, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p. CD002203.
  41. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 Aug 25;365(8):689–98.
  42. Pomares X, Montón C, Espasa M, Casabon J, Monsó E, Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011 Sep;6:449–56.
  43. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [Internet]. [cited 2018 Feb 9]. Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
  44. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017 Jun;53(6):324–35.
  45. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Sep 15;(9):CD002997.
  46. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):322–9.
  47. Iyer VN, Lim KG. Bronchial thermoplasty: reappraising the evidence (or lack thereof). *Chest*. 2014 Jul;146(1):17–21.
  48. Hew M, Chung KF. Corticosteroid insensitivity in severe asthma: significance,

- mechanisms and aetiology. *Intern Med J*. 2010 May 18;40(5):323–34.
49. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*. 1997 Feb 1;158(3):1438–45.
  50. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcepsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Dec;112(6):1147–54.
  51. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin 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 Mar;60(3):309–16.
  52. Solèr 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 Aug;18(2):254–61.
  53. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Aug;108(2):184–90.
  54. Braunstahl G-J, Chen C-W, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: the “real-world” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013 Aug;107(8):1141–51.
  55. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié J-L, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1224–33.
  56. Domingo C, Moreno A, José Amengual M, Montón C, Suárez D, Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jan 18;27(1):45–53.
  57. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012 Aug 18;380(9842):651–9.
  58. 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 Sep 25;371(13):1189–97.

59. 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 Sep 25;371(13):1198–207.
60. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016 Sep;38(9):2058–2070.e1.
61. 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 May;3(5):355–66.
62. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1125–32.
63. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1344–1353.e2.
64. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor  $\alpha$  mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1344–1353.e2.
65. 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 Jun 22;376(25):2448–58.
66. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013 Jun 27;368(26):2455–66.
67. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet (London, England)*. 2016 Jul 2;388(10039):31–44.
68. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA)

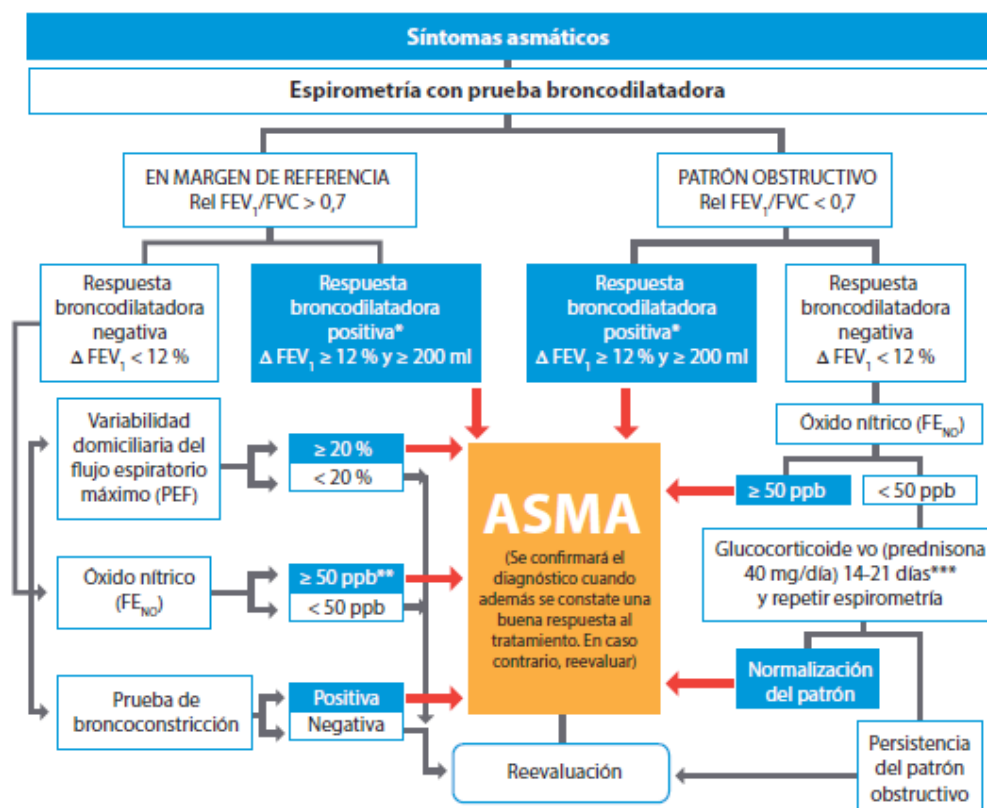
- Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004 May;59(5):469–78.
69. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3):459–65.
  70. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1;184(5):602–15.
  71. Han Y-Y, Forno E, Celedón JC. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul 1;190(1):32–9.
  72. Kalesnikoff J, Huber M, Lam V, Damen JE, Zhang J, Siraganian RP, et al. Monomeric IgE stimulates signaling pathways in mast cells that lead to cytokine production and cell survival. *Immunity*. 2001 Jun;14(6):801–11.
  73. Cruse G, Kaur D, Yang W, Duffy SM, Brightling CE, Bradding P. Activation of human lung mast cells by monomeric immunoglobulin E. *Eur Respir J*. 2005 May;25(5):858–63.
  74. Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat Rev Immunol*. 2002 Oct;2(10):773–86.
  75. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol*. 2000 Feb 1;18(2):157–62.
  76. Acharya M, Borland G, Edkins AL, Maclellan LM, Matheson J, Ozanne BW, et al. CD23/FcεRII: molecular multi-tasking. *Clin Exp Immunol*. 2010 Oct;162(1):12–23.
  77. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jan;123(1):107–113.e3.
  78. Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med*. 2010 Sep;104(9):1381–5.
  79. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;72(2):306–20.
  80. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab

treatment: real life data. *Postep dermatologii i Alergol.* 2014 Feb;31(1):1–5.

81. Nopp A, Johansson SGO, Adá©doyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Å–Man H. After 6â€fyears with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010 Jan;65(1):56–60.
82. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jul;140(1):162–169.e2.
83. Vennera M del C, Sabadell C, Picado C, Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in “real life” severe asthma. *Thorax.* 2017 Oct 27;thoraxjnl-2017-210017.
84. European Respiratory Society. J, Rao S, Manga V. *European respiratory journal.* Vol. 44, *European Respiratory Journal.* ERS Journals; 2014. P3483 p.
85. Domingo C, Moreno A, Amengual M, Comet R, Luján M. Twelve years’ experience with methotrexate for GINA treatment step 5 asthma patients. *Curr Med Res Opin.* 2009 Feb 19;25(2):367–74.

## 10. Annexes

**Annex 1.** Algoritme diagnòstic d'asma segons la guia GEMA (1).



\* En nens un increment del 12% és suficient per considerar-la positiva encara que aquest sigui <de 200 ml. \*\* En els casos en què la prova de broncoconstricció sigui negativa s'ha de considerar el diagnòstic de bronquitis eosinofílica. \*\*\* Com a alternativa als corticoides orals, es poden utilitzar glucocorticoides inhalats a dosis molt altes, 1500-2000 mg de fluticasona, en 3 o 4 preses diàries, durant 2-8 setmanes.

