

Revolucionando el tratamiento del asma grave: **Nuevas metas, Nuevos abordajes**

**32 Reunión de Invierno Conjunta
Áreas SEPAR**

8 Febrero 2024

MAT-ES-2400351 v.1 Febrero 2024

Introducción de los ponentes



**Dra. Carolina Cisneros
Serrano**
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA



**Dr. Juan Luís García
Rivero**
HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE
VALDECILLA



**Dr. Francisco Pérez
Grimaldi**
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ DE LA
FRONTERA



Dr. Francisco Pérez Grimaldi

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ DE LA FRONTERA



El futuro en el manejo del asma. Modificar la enfermedad, ¿una utopía?



Actividad vs daño



VESTIGE & ATLAS, conozcamos a nuestro enemigo



¿Cómo podemos romper ese círculo vicioso?

El futuro en el manejo del asma. Modificar la enfermedad, ¿una utopía?



Actividad vs Daño

Asma Grave

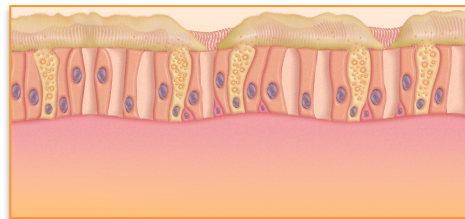
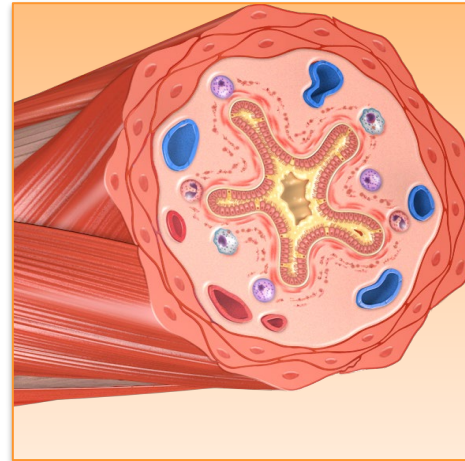
Actividad

- Exacerbaciones
- Síntomas
- Uso de CSO
- HRB

Medible por:

- FeNO
- EOS
- Otros marcadores

Obstrucción vía aérea



Daño

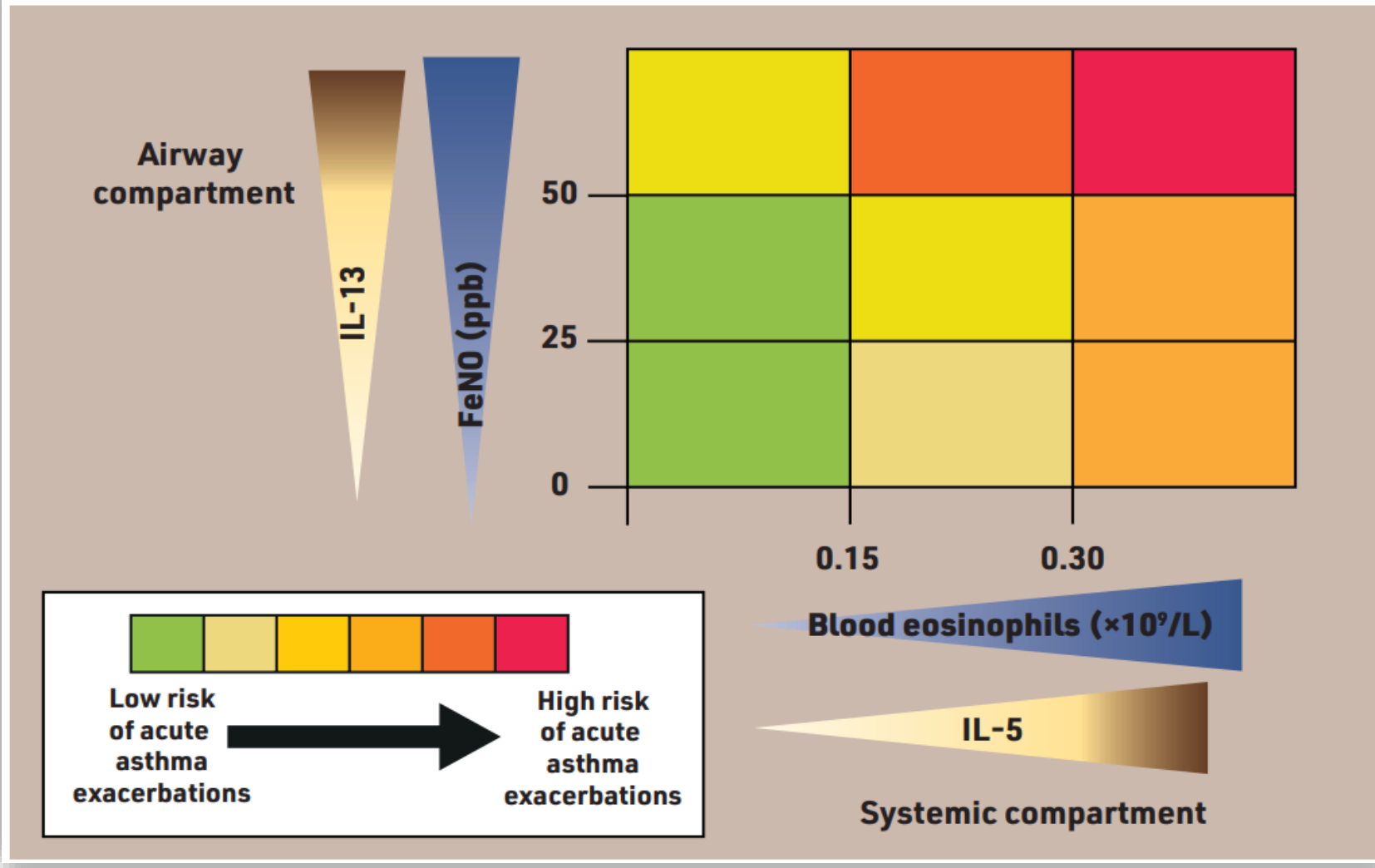
Remodelado bronquial

Medible por:

- PostBD-FEV1
- FEV1%
- Imagen/oscilometría

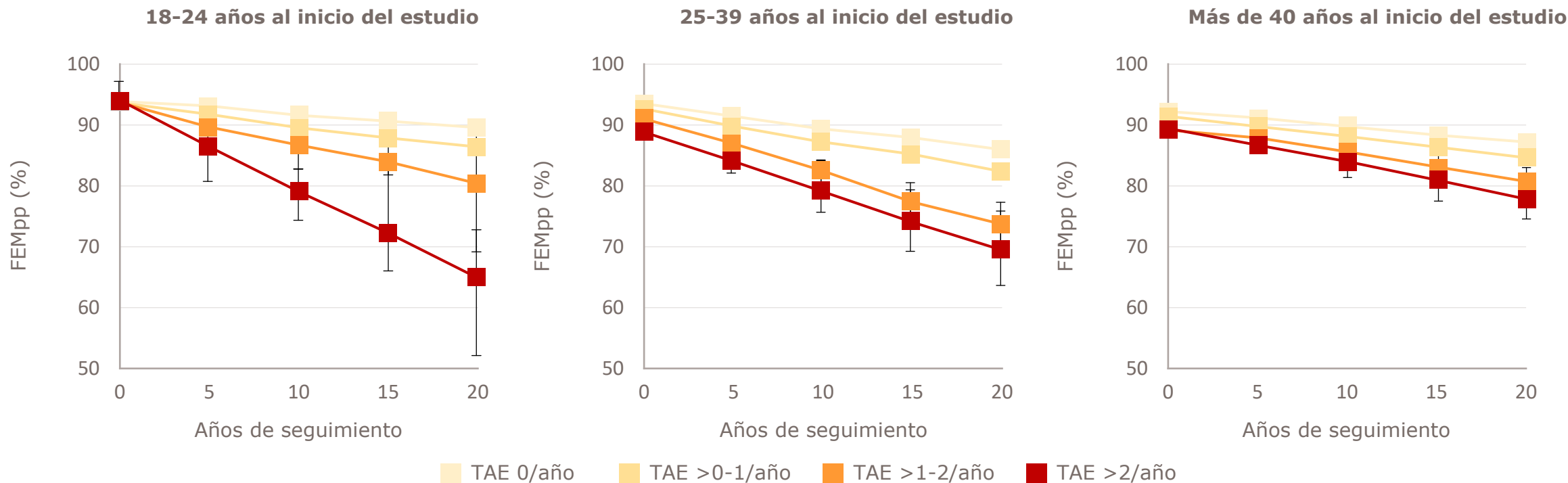
Figure 1. FeNO and blood eosinophils in predicting risk of acute asthma exacerbations.

High FeNO (50 ppb or higher) and high blood eosinophils ($0.30 \times 10^9/L$ or higher) are associated with increased risk of acute asthma exacerbations. FeNO is driven by IL-13 and reflects the degree to which blood eosinophils are attracted to the airways. Blood eosinophils are driven by IL-5 and reflect the systemic pool of available eosinophils. High FeNO and blood eosinophils in combination are associated with the greatest risk of exacerbations. FeNO = fractional exhaled nitric oxide. IL-5 = interleukin-5. IL-13 = interleukin-13. ppb = parts per billion. This figure is based on data presented by Couillard et al in relation to the derivation of a prototype risk score for acute asthma exacerbations.⁹



Las exacerbaciones se asocian a la trayectoria de la función pulmonar en el asma

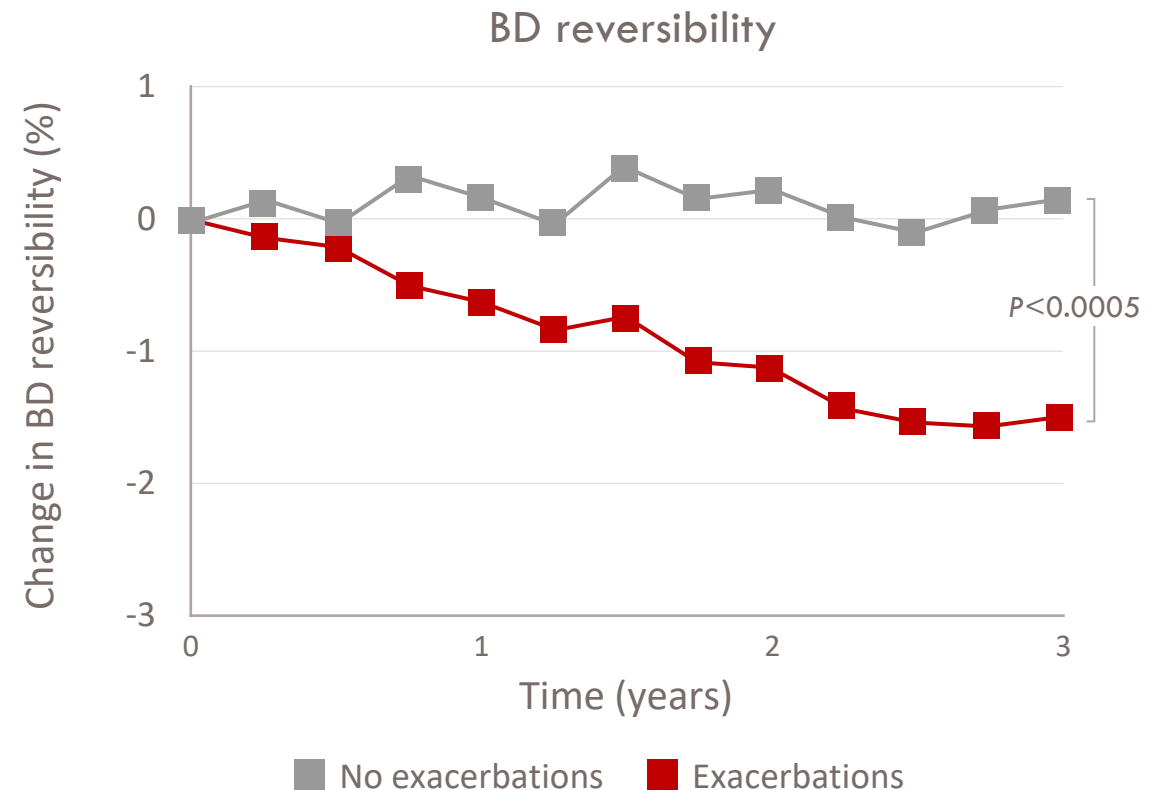
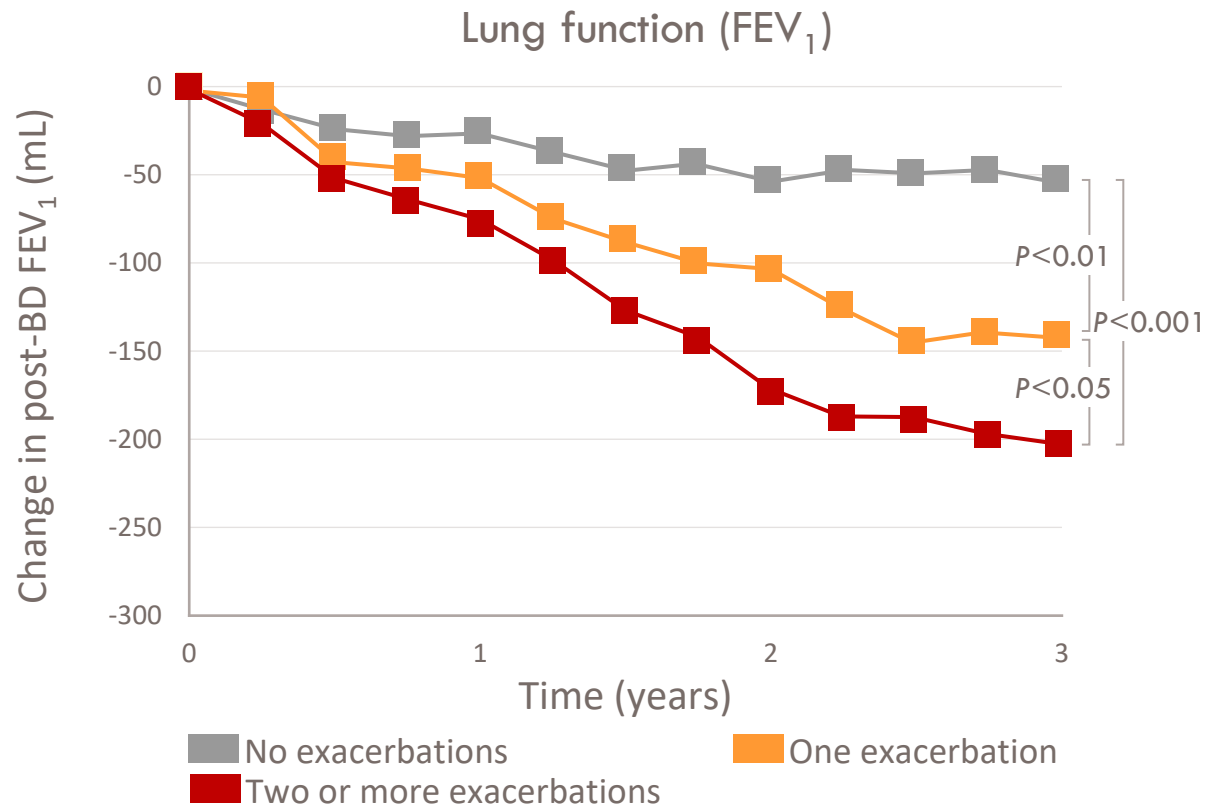
Disminución estimada del porcentaje de FEMpp previsto a lo largo de 20 años en función de la tasa anual de exacerbaciones (OPTIMUM Patient Care Research Database UK)*



Las exacerbaciones repetidas son un factor clave del deterioro de la función pulmonar en el asma, especialmente en pacientes jóvenes <40 años de edad.

Las exacerbaciones se correlacionan con la progresión de la limitación irreversible del flujo aéreo

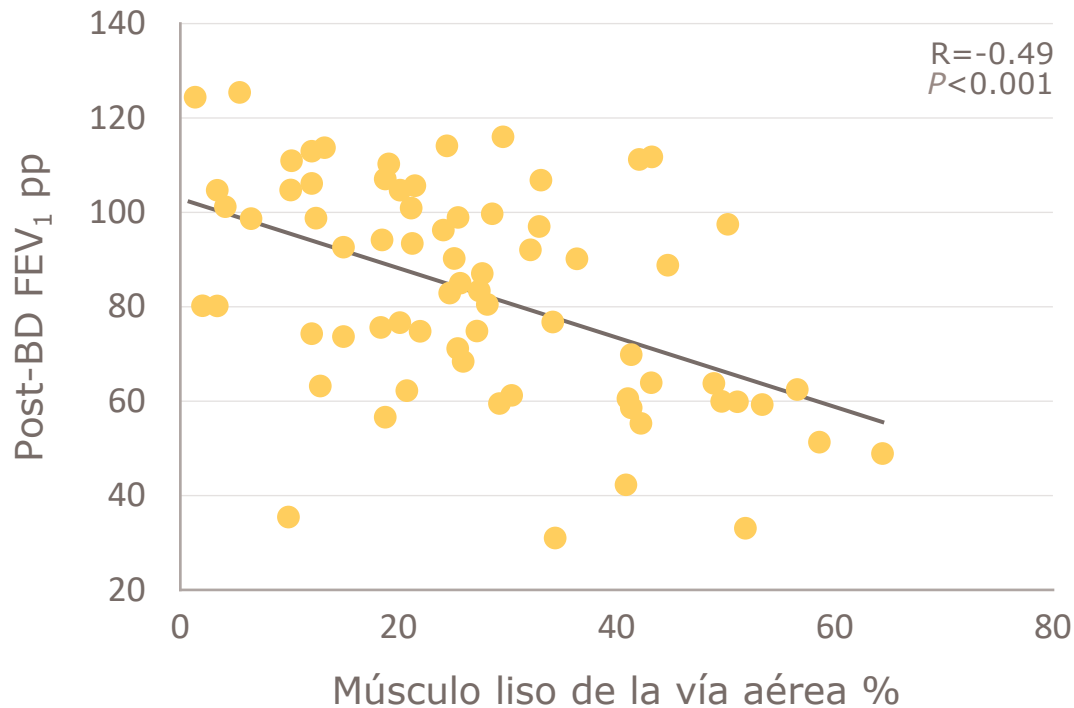
Pacientes con asma bien controlada al inicio del estudio, seguidos durante 3 años (N=128)



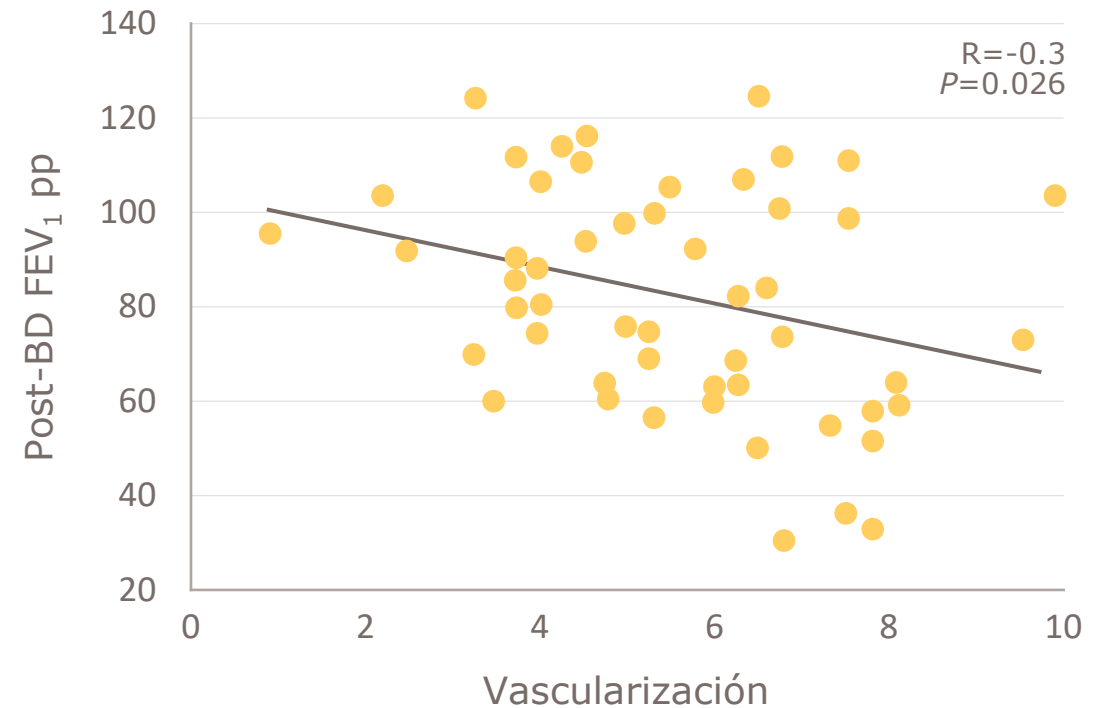
Las exacerbaciones del asma podrían tener consecuencias adversas a largo plazo en la estructura y función de las vías respiratorias

La obstrucción del flujo aéreo medida por FEV₁pp postbroncodilatador se asocia con el remodelado

Músculo liso de la vía aérea vs FEV₁ pp

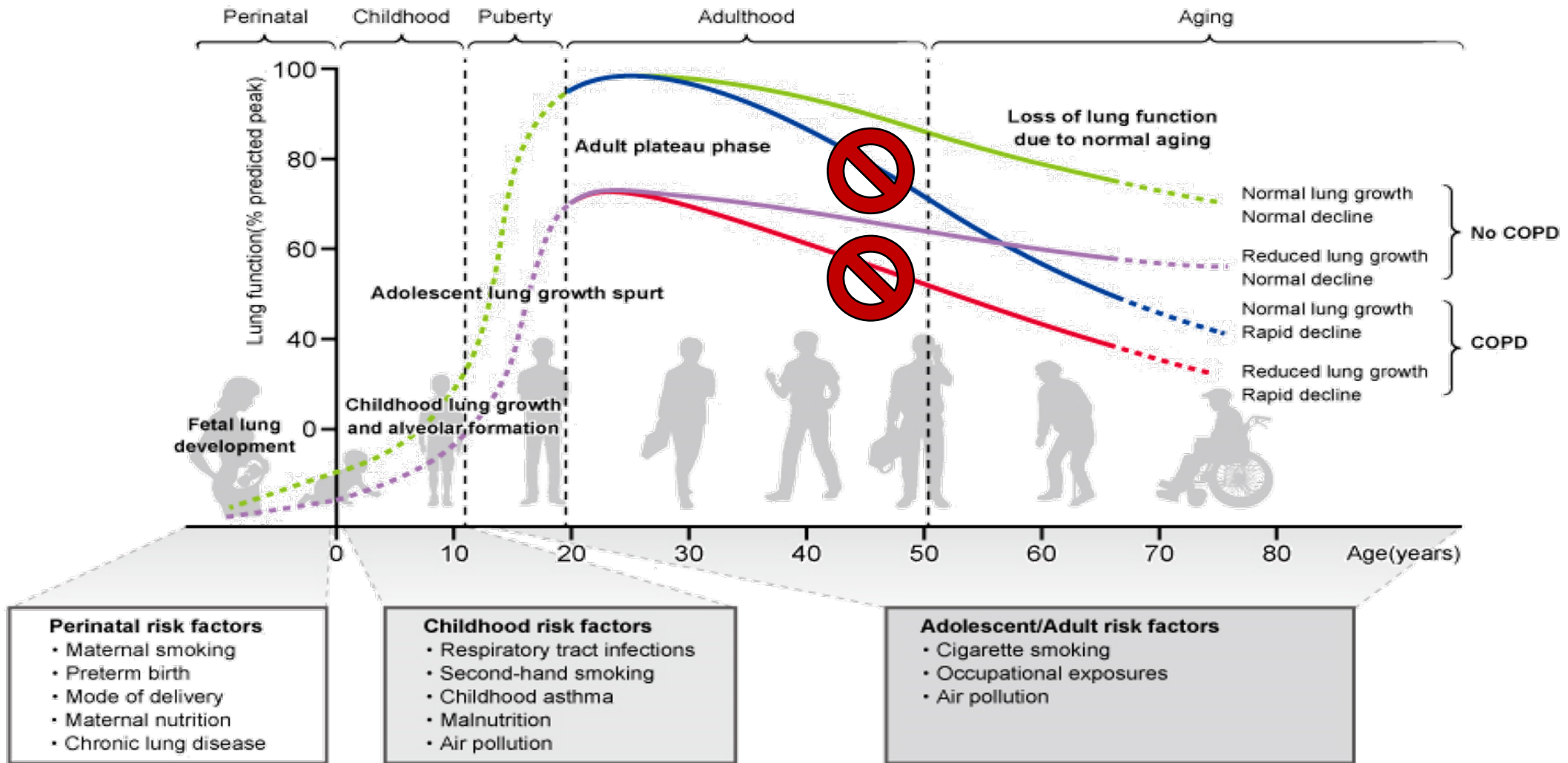


Vascularización vs FEV₁ pp



El FEV₁pp post-BD se correlacionó inversamente con la masa del músculo liso de las vías respiratorias y la vascularidad, lo que demuestra que **el deterioro de la función pulmonar puede indicar la gravedad de la remodelación de las vías respiratorias.**

Trayectoria de la función pulmonar

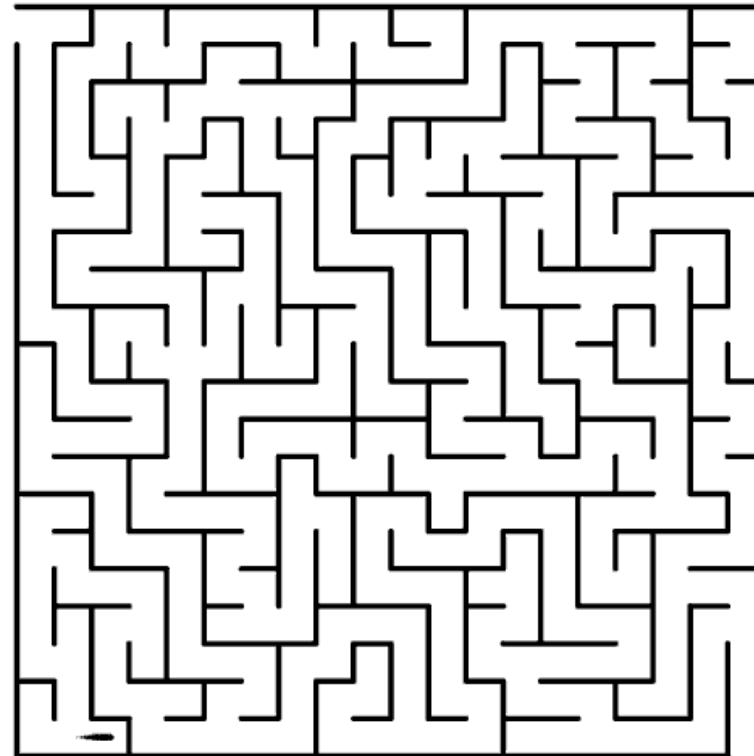


Por tanto, estamos frente a un círculo vicioso

Un FEV₁ bajo es un fuerte predictor independiente de riesgo de exacerbaciones, independientemente de la frecuencia de los síntomas^{2,4}

Un FEV1 reducido se asocia a un mayor riesgo de mortalidad¹

La obstrucción del flujo aéreo medida por el FEV_{1pp} postbroncodilatador se asocia con la remodelación de las vías respiratorias en el asma^{2,3}

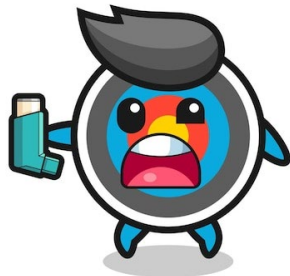


Las exacerbaciones frecuentes se asocian a un deterioro de la función pulmonar^{2,5,6}

Las exacerbaciones graves se correlacionan con la progresión de la limitación irreversible del flujo aéreo y el declive de la función pulmonar^{6,7}

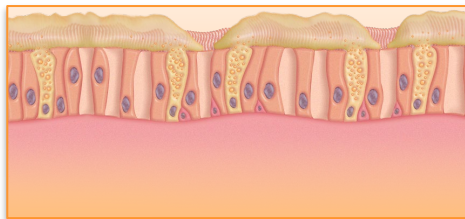
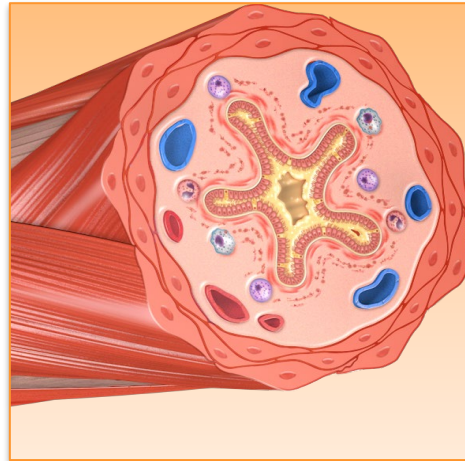
Asma Grave

Actividad

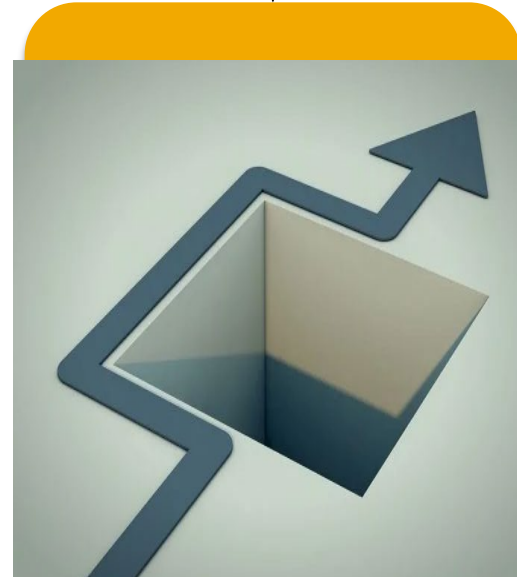


- Otros marcadores

Obstrucción vía
aérea



Daño



- Imagen/oscilometría



Dr. Juan Luís García Rivero
HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA



El futuro en el manejo del asma. Modificar la enfermedad, ¿una utopía?



Actividad vs daño



VESTIGE & ATLAS, conozcamos a nuestro enemigo



¿Cómo podemos romper ese círculo vicioso?

El futuro en el manejo del asma. Modificar la enfermedad, ¿una utopía?



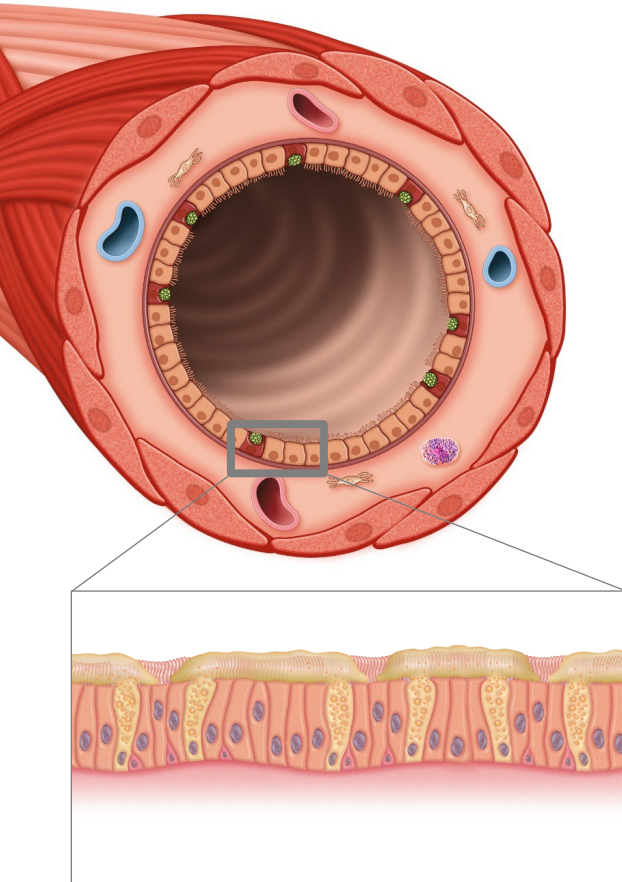
**VESTIGE & ATLAS,
conozcamos a
nuestro enemigo**

DUPIXENT
(dupilumab)

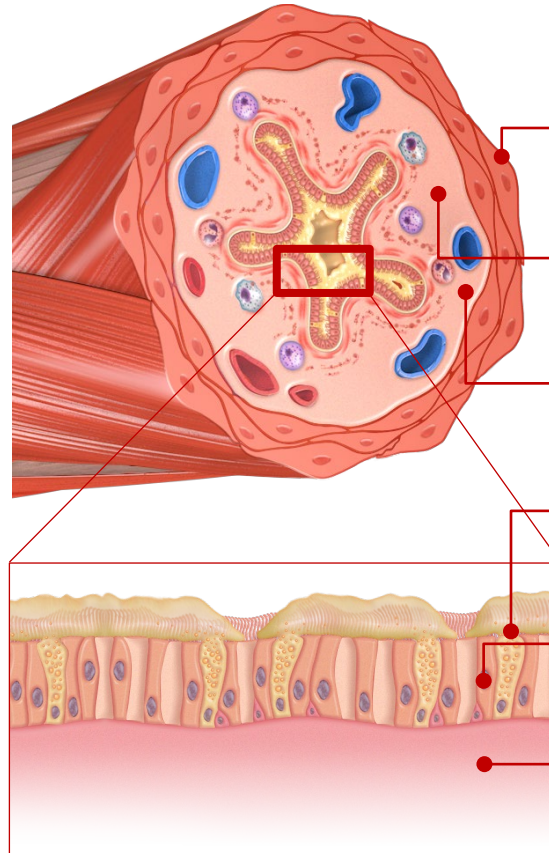


La inflamación de tipo 2 subyace a la fisiopatología del remodelado bronquial en el asma¹⁻⁴

Vía aérea sana



Vías respiratorias en el asma grave



Efectos fisiopatológicos de tipo 2

Proliferación y contractilidad del músculo liso

Fibrosis subepitelial y depósitos de colágeno

Infiltración de células inflamatorias

Hiperplasia de células caliciformes
Sobreproducción de moco

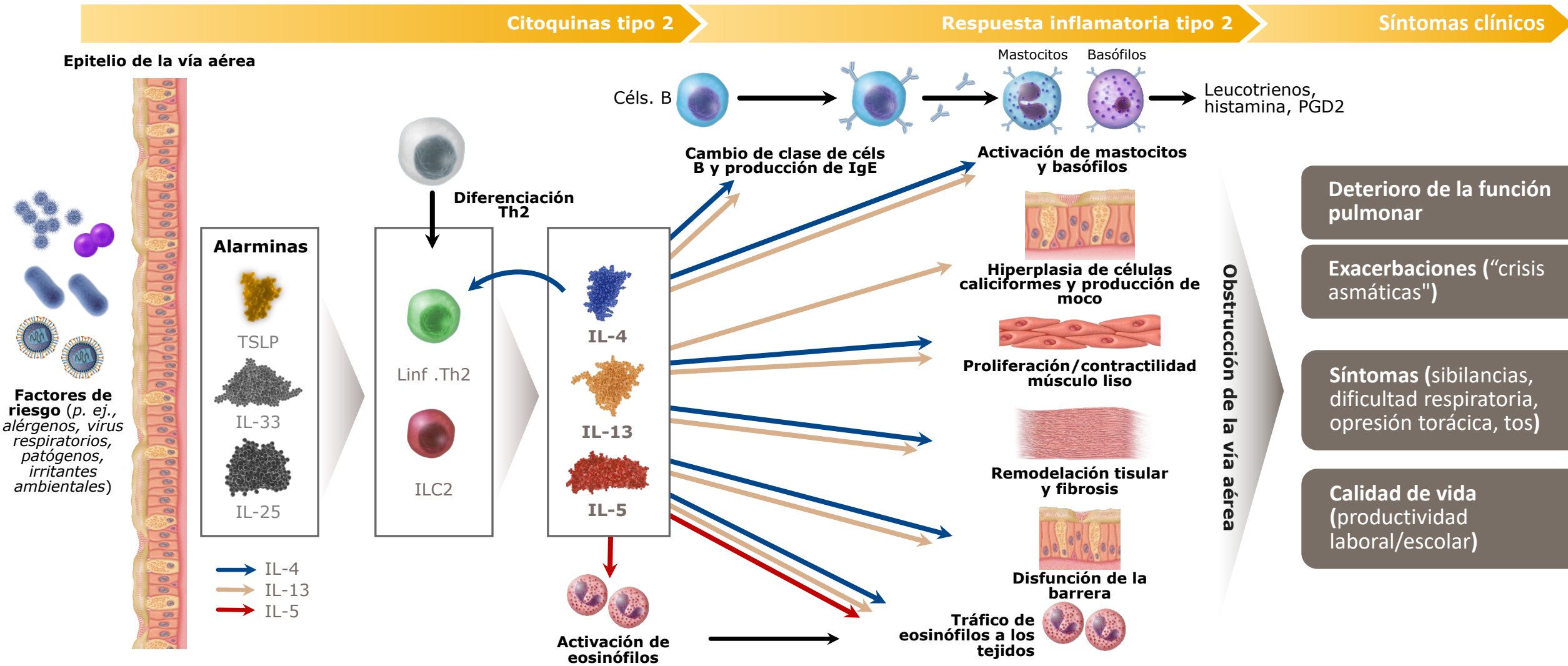
Disfunción de la barrera epitelial

Engrosamiento de la membrana basal

Deterioro de la función de la vía aérea

Obstrucción del flujo aéreo

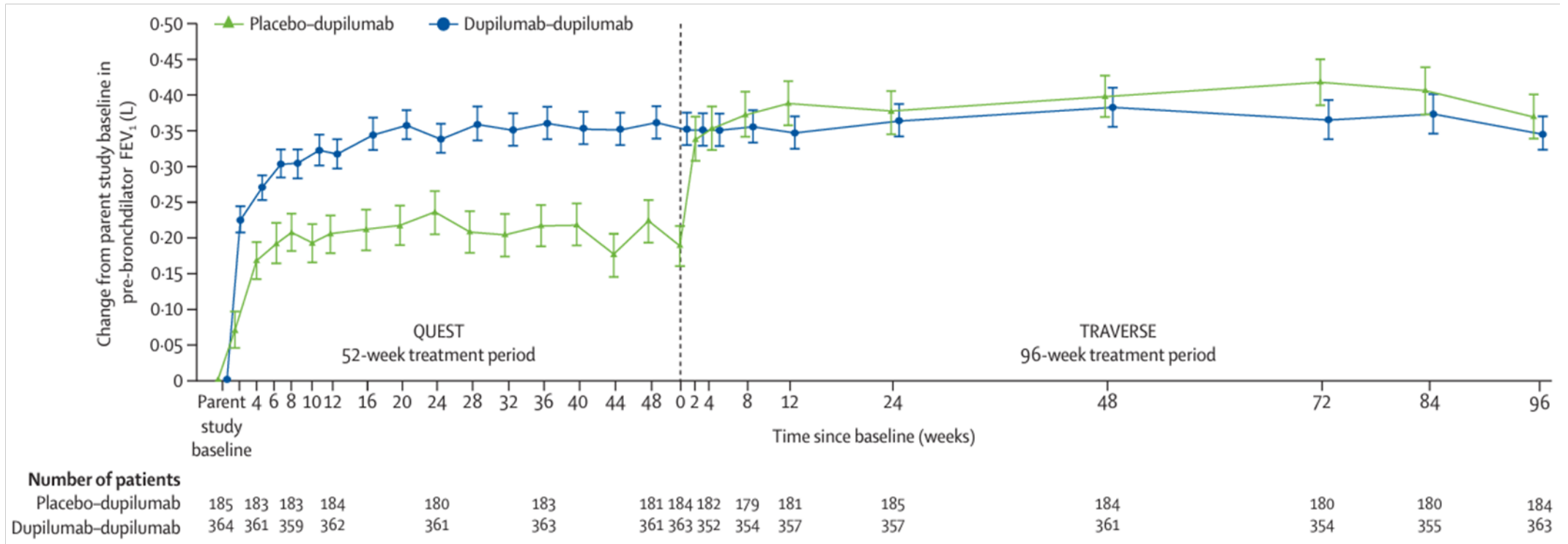
La inflamación de tipo 2 está impulsada por la IL-4, la IL-13 y la IL-5, que son citocinas clave en la manifestación clínica del asma.¹⁻⁹



De ahí el efecto rápido y sostenido de dupilumab en la mejoría de FEV₁¹

Rapid and Sustained Improvements in Pre-BD FEV₁ During 52-Week QUEST and the 96-Week TRAVERSE Treatment Period in Type 2 Patients^a Followed for 3 Full Years

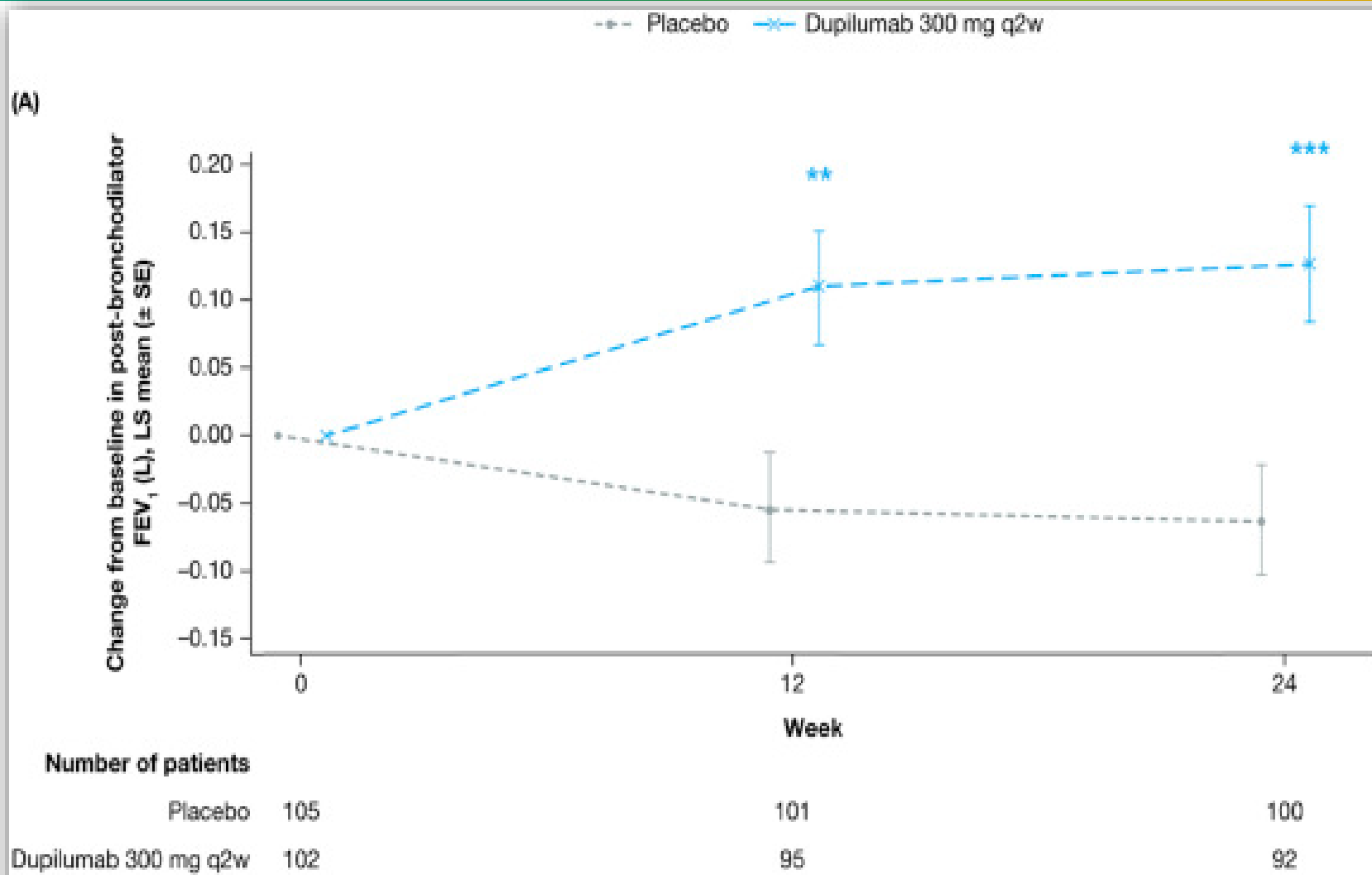
Type 2 Patients Who Completed 96-Week TRAVERSE Study and Had 3-Year Follow-up



^aType 2 patients were defined as patients with blood eosinophils ≥ 150 cells/ μ L or FeNO ≥ 25 ppb.
BD, bronchodilator; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

Pendiente post-BD, ¿efecto en remodelado?

LS Cambio medio desde el valor basal en el FEV1 post-BD durante el periodo de tratamiento de 24 semanas en la población ITT.



¿De qué datos nuevos dispondremos en un futuro?

Dupilumab y remodelado en el asma^{1,2}



The Effect of Dupilumab on Lung Inflammation and Related Changes in Airway Volumes Detectable by Functional Respiratory Imaging in Patients With Moderate-severe Asthma (VESTIGE)

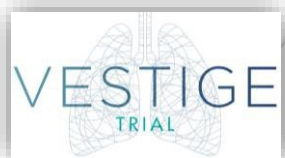
Dupilumab y prevención de la remodelación de las vías respiratorias y preservar la función pulmonar a largo plazo en el asma^{3,4}



Long-term effect of dupilumab on prevention of lung function decline in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma: ATLAS trial

Efecto de dupilumab en la inflamación de las vías aéreas y cambios estructurales y funcionales mediante imágenes respiratorias funcionales^{1,2}

VESTIGE (NCT04400318), un estudio de fase 4, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. También se estudiará la correlación con los resultados clínicos e informados por los pacientes.



STUDY START (ACTUAL) ⓘ

2020-06-22

PRIMARY COMPLETION (ACTUAL) ⓘ

2023-06-26

STUDY COMPLETION (ESTIMATED) ⓘ

2023-09-15

ENROLLMENT (ESTIMATED) ⓘ

298

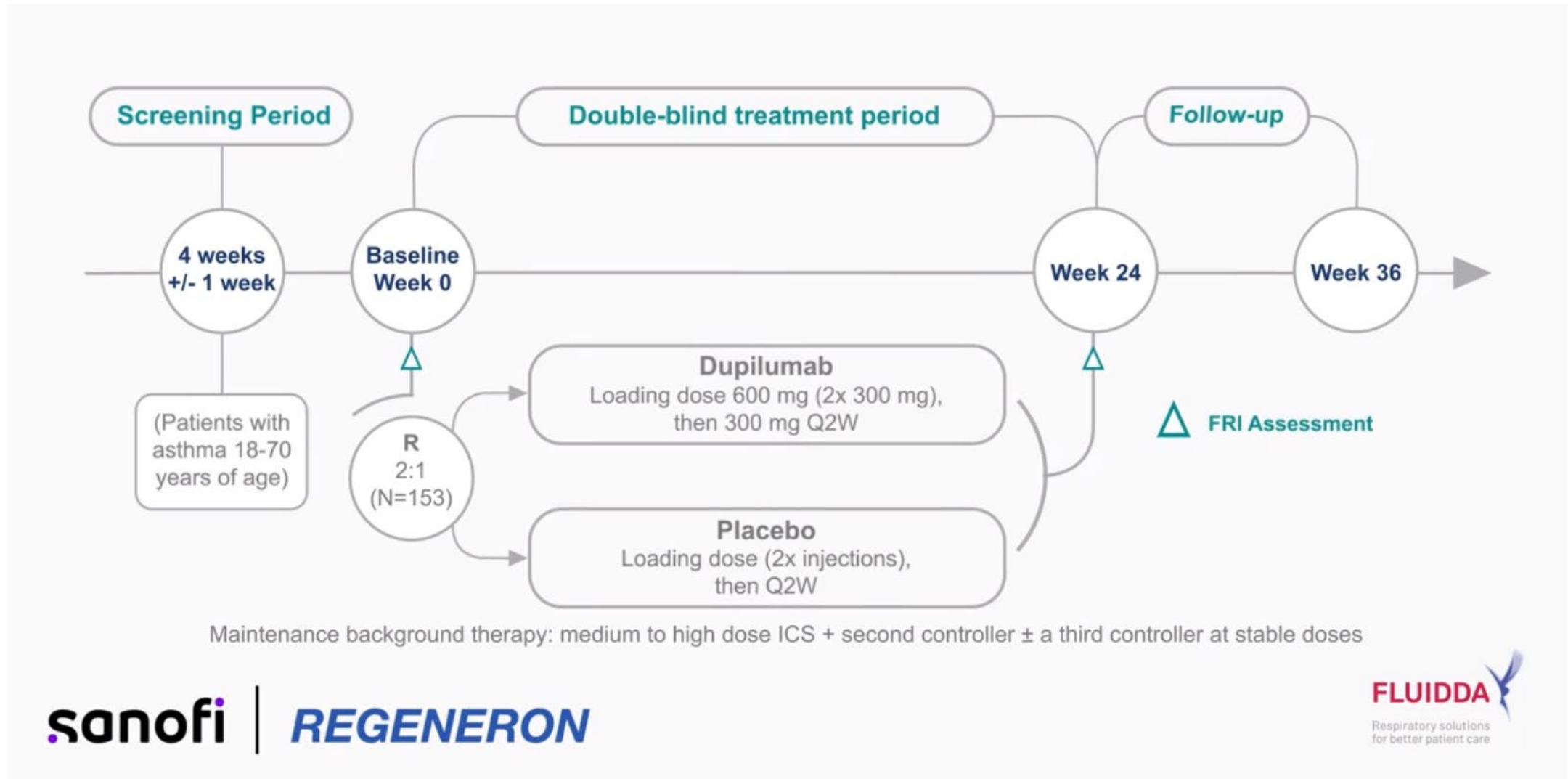
OBJETIVO PRIMARIO

- Cambio hasta la semana 24 en la **proporción de pacientes que alcanzan niveles de FeNO < 25ppb**
- Cambio porcentual desde el inicio en el **volumen de las vías respiratorias usando FRI**

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- **Broncodinamia , hiperinsuflación, resistencia de las vías respiratorias, grosor de la pared de las vías respiratorias, defectos de ventilación y taponamiento mucoso medidos por tomografías computerizadas de alta resolución**
- **Pre-BD FEV₁ & FeNO**
- **Control del asma** (puntuación ACQ-7)
- Efecto de dupilumab en las vías respiratorias evaluado mediante técnica de **oscilometría forzada**
- Evaluaciones de seguridad

VESTIGE: Diseño del estudio^{1,2}



FRI, imagen respiratoria funcional; ICS, corticoesteroides inhalados; Q2W, cada 2 semanas 1. De Prado-Gómez, et al. CHEST. 2021. 2. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400318> (último acceso 26/07/2023).



Dupilumab y prevención de la remodelación de las vías respiratorias y preservar la función pulmonar a largo plazo (NCT05097287)^{1,2}

ATLAS (NCT05097287) es un estudio aleatorizado, Fase 3b/4, doble ciego, para evaluar el efecto de dupilumab en comparación con la terapia estándar en la prevención o ralentización de la disminución de la función pulmonar en pacientes adultos con asma moderada a grave no controlada.

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar el **efecto de dupilumab en la prevención o desaceleración, la tasa de LFD en 1 año**, comparado con placebo

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- El efecto de dupilumab, comparado con placebo, en **mejoría de parámetros de función pulmonar**, exacerbaciones, control del asma, y niveles de biomarcadores en Año 1 y Año 2 en la población por FeNO y población total
- Evaluar a largo plazo el efecto de dupilumab comparado con placebo en **prevención o desaceleración de la tasa de LFD durante 3 años** en la población FeNO y población total

OBJETIVOS EXPLORATORIOS

- Explorar el **efecto a largo plazo de dupilumab en los resultados fisiopatológicos, las vías respiratorias pequeñas y el perfil de expresión génica**. (subestudio realizado en aproximadamente 200 pacientes)
- Cambios desde el inicio hasta año 1, 2 y 3 en la resistencia de las vías respiratorias a R5 a R20 (resistencia en 5 y 20 Hz) medido por oscilometría y parámetros de imagen utilizando tomografías computarizadas de alta resolución y tapones de moco.
- **Cepillado nasal y secreción perfilado, incluyendo transcriptómica y proteómica** al inicio y de la semana 8 al año 1, 2 y 3.



STUDY START (ACTUAL) ●

2021-12-16

PRIMARY COMPLETION (ESTIMATED) ●

2025-06-28

STUDY COMPLETION (ESTIMATED) ●

2027-10-15

ENROLLMENT (ESTIMATED) ●

1828

El futuro en el manejo del asma. Modificar la enfermedad, ¿una utopía?



Actividad vs daño



VESTIGE & ATLAS, conozcamos a nuestro enemigo



¿Cómo podemos romper ese círculo vicioso?

El futuro en el manejo del asma. Modificar la enfermedad, ¿una utopía?



¿Cómo podemos romper ese círculo vicioso?

¿Qué debemos considerar para aspirar a modificar el curso del asma?

Disease modification study considerations

Choose appropriate **end-points**

Such as:

- Improvements in measures of disease and symptoms (e.g. FEV₁, PEF, exacerbations, asthma control, quality of life)
- Reduction in biomarkers specific to airway inflammation (e.g. sputum/blood eosinophils, F_{ENO}, IgE)
- Change in structural airway abnormalities (e.g. airway wall thickness, ASM area)
- Reduction in biomarkers involved in remodelling (e.g. galectin-3, FGF2)

Choose an appropriate **trial length**

- Consider trials of ≥ 1 year
- Consider follow-up studies following drug cessation

Be aware of special considerations for **paediatric trials**

Such as:

- Select noninvasive end-points
- Take into account age-related differences in physiology, pathology and drug metabolism

Consider including patients with **comorbidities** in trials



Estos estudios pueden responder preguntas, y abrir otras para el futuro

TABLE 3 Asthma remission: future research questions

Definition

- 1 Does the definition of remission require measurement of inflammation?
- 2 How do asthma control and severity relate to asthma remission?

Treatment-induced remission

- 3 Is treatment-induced remission possible?
- 4 How does treatment-induced remission compare with spontaneous asthma remission, based on prevalence, predictors and risk of relapse?
- 5 Is it possible to increase the proportion of people achieving remission with treatment?
- 6 Is it possible to prolong the remission period with treatment?
- 7 What are the rates of remission with MART and step therapy?
- 8 Does prolonging asthma treatment after control is achieved increase the chance of asthma remission?

Trajectory of remission

- 9 How long should the treatment be continued to achieve remission? When to move from one stage to another?

Pathophysiology

- 10 What are the molecular events leading to airway remodelling?
- 11 Can airway remodelling be treated?
- 12 Does treating airway remodelling induce remission?

Relapse

- 13 How does ongoing airway inflammation and remodelling affect relapse?
- 14 How can inflammation/remodelling be effectively treated to prevent relapse in those who are in clinical remission?

Biologics and asthma remission

- 15 What is the prevalence of remission after biologics therapy for asthma?
- 16 Are biologics more effective than inhaled preventers at achieving asthma remission?
- 17 Does the early introduction of biologics modify the trajectory of asthma and halt the disease progression?
- 18 Does continuing the treatment with biologics prolong remission and prevent relapse?
- 19 Is it possible to stop all asthma treatments except biologics in a patient who has achieved remission with biological therapies?

Macrolide therapy

- 20 What is the prevalence of remission after macrolide therapy for asthma?

Treatable traits

- 21 Does targeting treatable traits increase the chance of asthma remission?

MART: maintenance and reliever therapy.

Therapeutic Goals and Treatable Traits: Long-Term Trends in a Severe Asthma Population

[Article in English, Spanish]

Carlos Almonacid-Sánchez¹, Borja García-Cosío², Andrea Trisán-Alonso³, Francisco Javier Callejas-González⁴, Carolina Cisneros⁵, Eva Martínez-Moragón⁶, Vicente Plaza Moral⁷, Elisabeth Vera⁸, José Gregorio Soto-Campos⁹, Carlos Martínez-Rivera¹⁰, Bernardino Alcazar-Navarrete¹¹, Isabel Urrutia Landa¹², Juan Luis García-Rivero¹³, Alicia Padilla Galo¹⁴, Francisco Álvarez-Gutierrez¹⁵, Jacinto Ramos-González¹⁶, José Ángel Carretero-Gracia¹⁷, Inmaculada Lluch¹⁸, Luis Puente¹⁹, Rubén Andujar-Espinosa²⁰, Luis Pérez-de-Llano²¹

¿Treat to Target?

Outcomes	Visit 1	Visit 2	
Asthma control			
Suboptimal control (n/%)	90 (70.3)	46 (35.9%)	0,002
Controlled (n/%)	38 (29.7)	82 (64.1)	
ACT (mean/SD)	16.20 (5.8)	19.75 (5.2)	<0.001
TAI (mean/SD)	48.79 (3.98)	51.05 (9.54)	0,014
AE (mean/SD)	2.55 (2.3)	0.88 (1.8)	<0.001
Moderate AE (mean/SD)	1.54 (1.72)	0.57 (1.41)	<0.001
Severe AE (mean/SD)	1.01 (1.43)	0.30 (0.98)	<0.001
FEV1 (mL) (mean/SD)	1959.56 (706.9)	2076.28 (720.6)	0.008
FEV1 (%) (mean/SD)	73.0 (22.1)	78.3 (20.2)	0,001
FEV1/FVC (mean/SD)	64.95 (12.6)	75.7 (18.7)	<0.001
FeNO (ppb)	43.9 (45.1)	33.0 (28.6)	0,009
Blood eosinophils (n/mL) (mean/SD)	338.87 (297.5)	221.35 (264.2)	0,001
Treatment			
ICS + LABA + LAMA (n/%)	51 (39.8)	90 (70.3)	0,102
OCS maintenance treatment (n/%)	39 (30.7)	16 (12.6)	0,018
Monoclonal antibodies (n/%)	47 (36.7)	64 (50)	<0.001
Omalizumab	31 (24.2)	19 (14.8)	<0.001
Mepolizumab	15 (11.7)	22 (17.2)	<0.001
Reslizumab	1 (0.8)	7 (5.5)	0,809
Benralizumab	0 (0)	16 (12.5)	

¿Remisión clínica?

Estudio en práctica clínica real sobre la tasa de éxito y los factores predictivos en la remisión clínica y remisión profunda a los tratamientos biológicos en pacientes con asma grave¹

La **remisión clínica** se definió como:

1. Ausencia de síntomas significativos de asma (ACQ < 1,5) en el seguimiento de 1 año,
2. Sin uso de CSO de mantenimiento en el seguimiento de 1 año,
3. Sin uso de CSO de explosión en el último 1 año y sin exacerbación durante el periodo de 1 año tras la introducción de los biológicos.

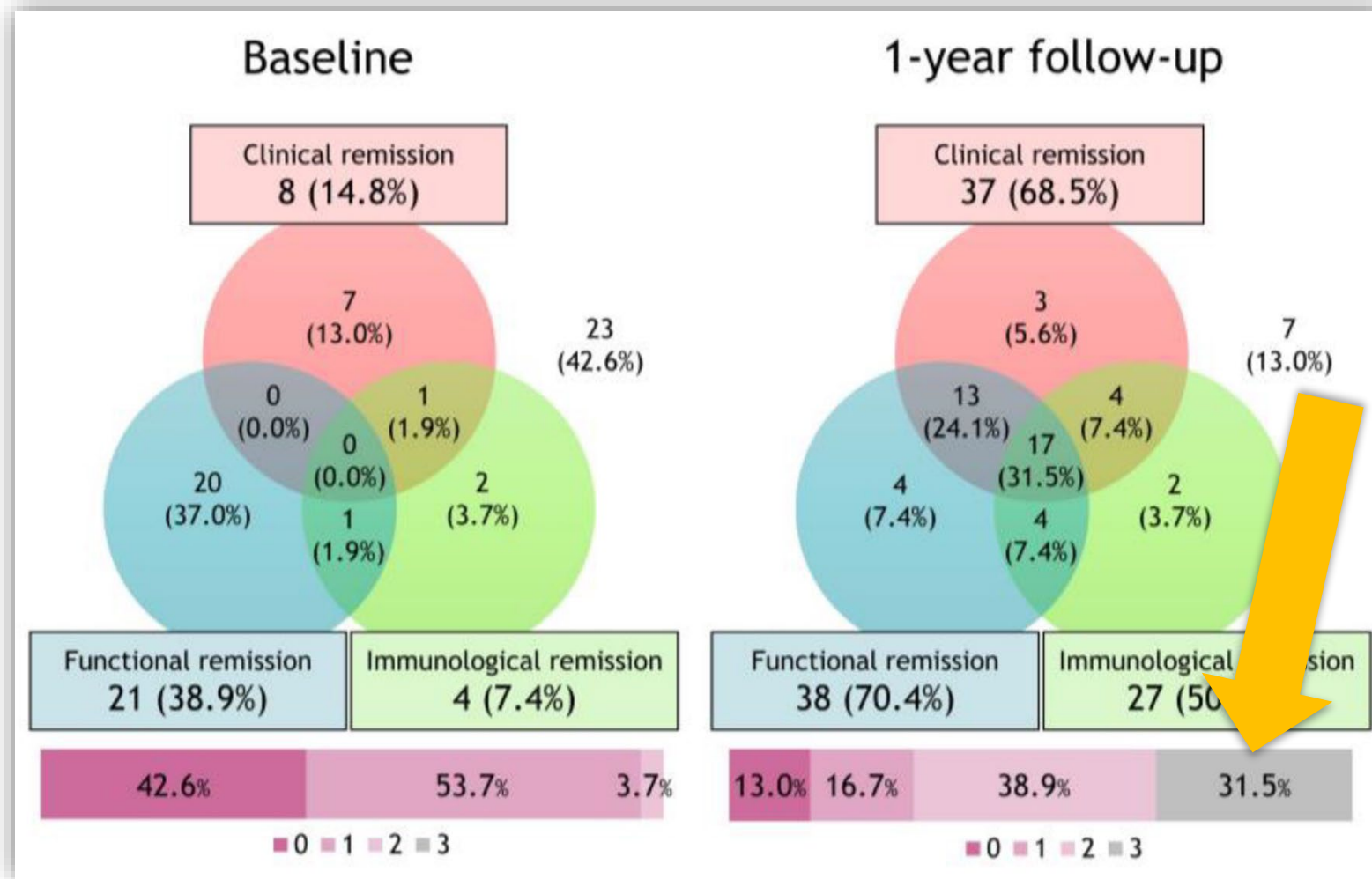
La **remisión funcional** se definió como:

1. Normalización de la función pulmonar (FEV1 ≥ 80% previsto) en el seguimiento de 1 año.

La **remisión inmunológica** se definió como:

1. Una inflamación T2 suprimida (eosinófilos en sangre < 300 células/μL y FeNO < 35 ppb) en el seguimiento de 1 año.

La **remisión profunda** se definió como el cumplimiento de todos estos criterios.



Predictores de respuesta, ¿tiempo de evolución y FEV1?

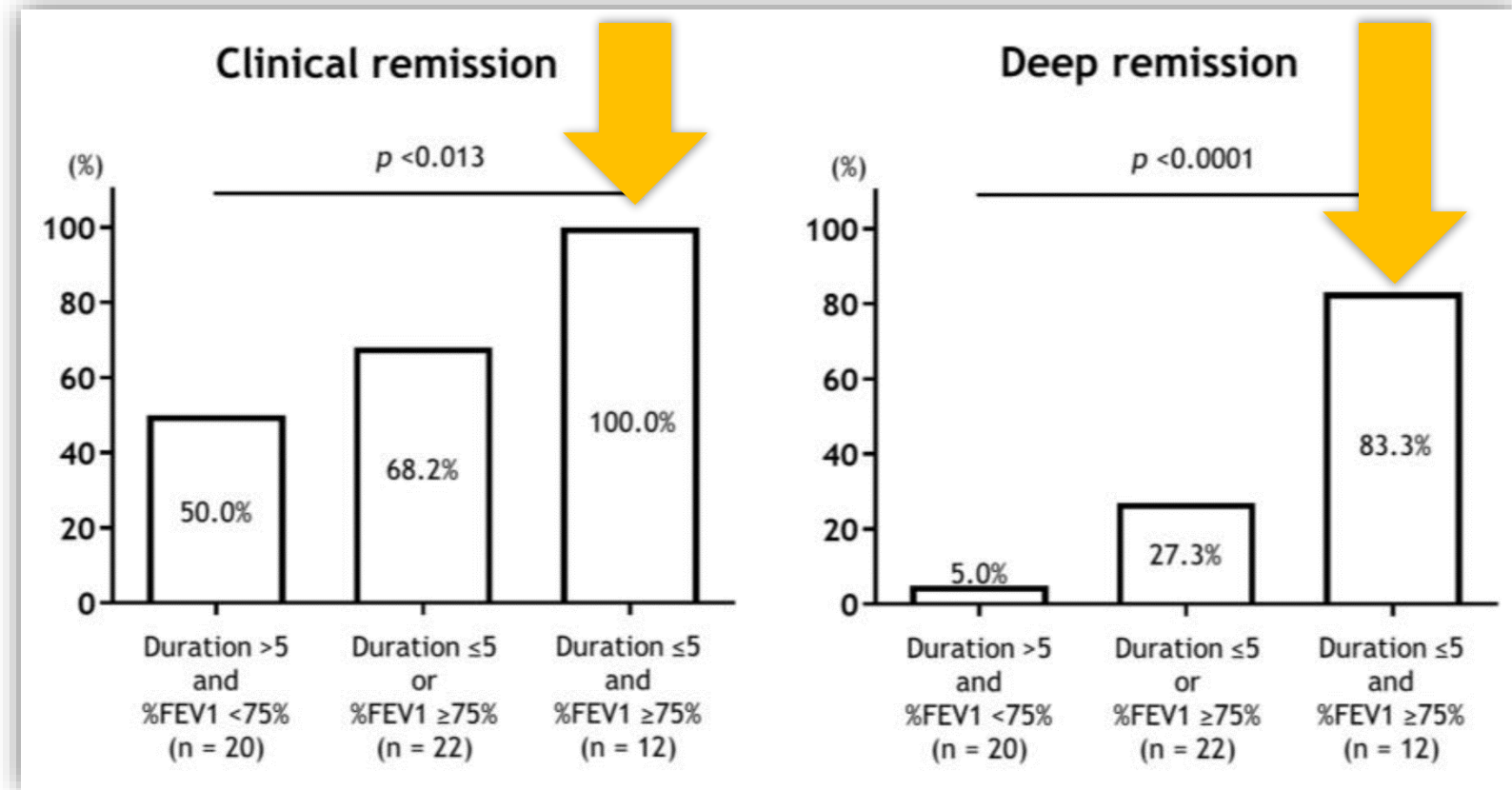
Remisión clínica:

1. ACQ < 1,5
 2. No CSO
 3. No exacerbaciones
- Todo esto durante 1 año

Remisión profunda: Todo lo anterior más

1. Normalización de la función pulmonar (FEV1 ≥ 80% previsto)
2. Inflamación T2 suprimida (eosinófilos en sangre < 300 células/μL y FeNO < 35 ppb).

Tasas de remisión clínica y profunda según los niveles de duración del asma y limitación del flujo aéreo



FEV1 \geq 80%

ACT \geq 20

0 OCS

0 EA

FENO < 35 ppb

Eos < 300

SNOT-22

↑ PEF-20 Hz

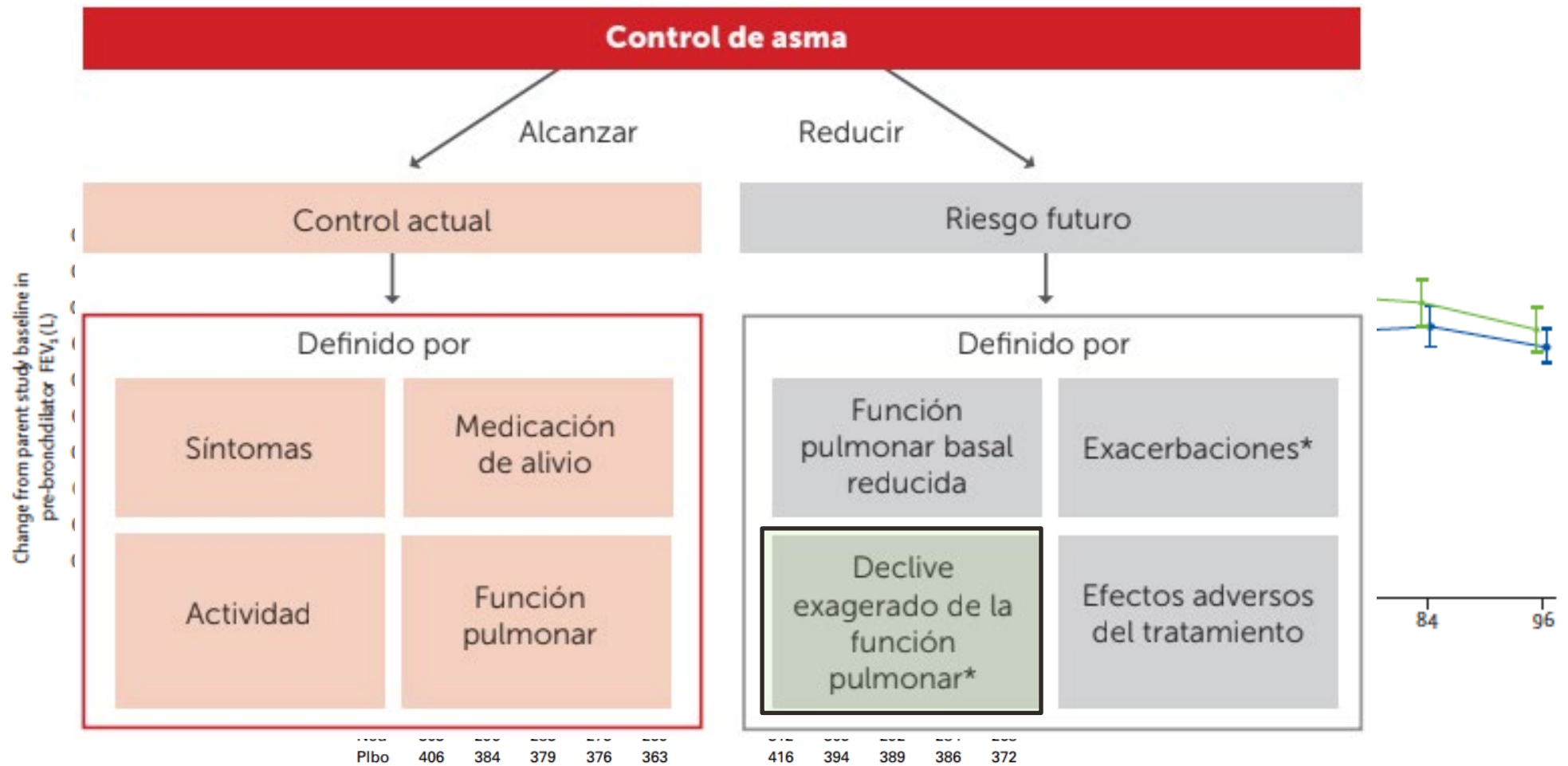
↑ FRI

Galectin-3, FGF2

TAC

T-SEC

Desactivar la
enfermedad
Reparar el daño



Long-Term Effects of Budesonide or Nedocromil in Children with Asthma. NEJM. 2000;343(15):1054-63.

Wechsler ME, et al. The Lancet Respiratory medicine. 2022;10(1):11-25

Plaza Moral V, et al. GEMA 5.3. Open Respir Arch. 2023;5(4):100277.

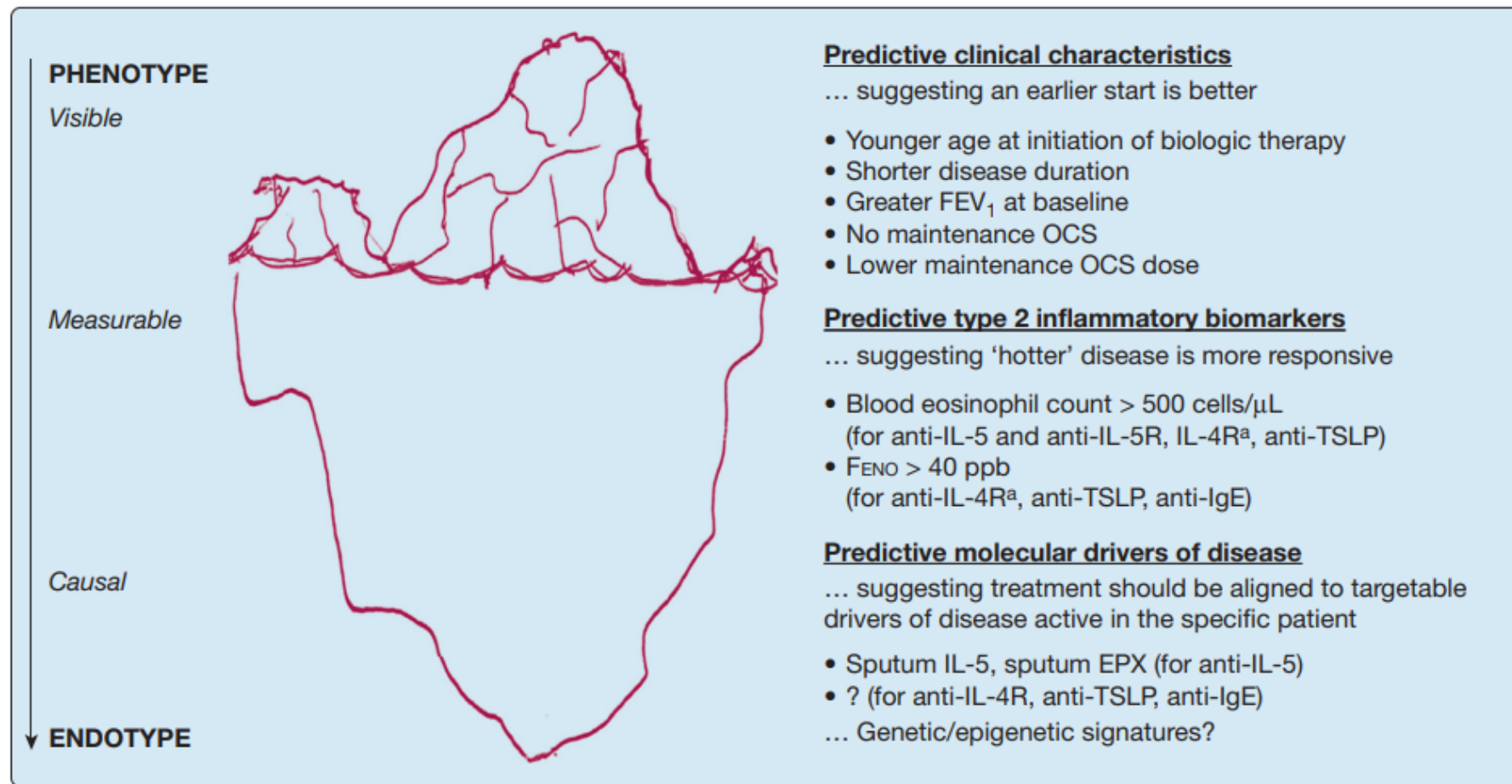


Figure 1 – Diagram showing predictors of remission with antiinflammatory biologics. ⁴We found no published or communicated data to predict remission with anti-IL-4-receptor, and thus speculated the predictors based on usual response patterns. EPX = eosinophil peroxidase; FENO = fractional exhaled nitric oxide; OCS = oral corticosteroid; ppb = parts per billion; TSLP = thymic stromal lymphopoietin. Figure is based on a post hoc analysis of a randomized controlled trial,⁹ observations in real-world cohorts,^{7,8} and exploratory translational data.⁴

CONCLUSIONES

- 1) El remodelado bronquial y el declive de la función pulmonar tienen un efecto clave en el asma grave**
- 2) La inflamación T2 y sus citoquinas clave juegan un papel principal en el remodelado bronquial**
- 3) La prevención del remodelado y del declive de la función pulmonar deben ser objetivos principales en estudios sobre modificación de la enfermedad**
- 4) Las técnicas de imagen pueden ser muy útiles para saber si estamos logrando este objetivo**
- 5) Debemos luchar para un abordaje precoz y prevenir el remodelado para descronificar el asma**



Muchas gracias