

Novos biológicos para o tratamento da asma

Novel biologicals for the treatment of asthma

Data de receção / Received in: 11/04/2017

Data de aceitação / Accepted for publication in: 14/04/2017

Rev Port Imunoalergologia 2017; 25 (2): 99-113

Frederico Regateiro^{1,2}, Ana Luísa Moura¹, Emília Faria¹

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

² Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

RESUMO

A maioria dos asmáticos apresenta doença controlada sob corticoterapia inalada, associada ou não a broncodilatores. No entanto, cerca de 5 % dos asmáticos apresenta asma grave refratária à terapêutica convencional com grande impacto na qualidade de vida. Este subgrupo de doentes é responsável por grande parte dos internamentos, idas ao serviço de urgência, recurso a consultas não programadas e mortes por asma. Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários anticorpos monoclonais para o tratamento da asma refratária. Anticorpos monoclonais anti-IL5 têm mostrado eficácia na asma eosinofílica e biológicos promissores estão a ser desenvolvidos tendo como alvo as citocinas IL-4, IL-13 e TSLP. Esta terapêutica dirigida depende do conhecimento da fisiopatologia dos subtipos de doença. A caracterização dos endótipos da asma e seus biomarcadores é fundamental para determinar, de uma forma personalizada, os doentes que podem beneficiar destas terapias específicas.

Palavras-chave: Asma, anticorpos monoclonais, biomarcadores na asma, endótipos de asma, IgE, IL-5, IL-4, IL-13, tratamento biológico, TSLP.

ABSTRACT

Most of asthmatic patients maintain controlled symptoms with inhaled glucocorticoid therapy with or without bronchodilators. However, about 5% of asthma patients presents severe asthma, refractory to conventional therapy, with a great impact in

quality of life. This subgroup of asthmatics accounts for the majority of hospital admissions, emergency visits, non-programmed consultations and asthma-related deaths. Recently, several biologic therapeutics were developed for the treatment of severe refractory asthma. Anti-IL-5 monoclonal antibodies have shown efficacy in eosinophilic asthma. Promising therapeutics targeting IL-4, IL-13 or TSLP are currently under development. The use of specific targeting treatments requires a deep knowledge of the underlying physiopathology of the disease. Therefore, it is of the utmost importance that asthma endotypes are well characterized and that relevant biomarkers are available in order to determine, in a personalized manner, which specific therapy is appropriate for each asthmatic patient.

Keywords: Asthma, monoclonal antibodies, asthma biomarkers, asthma endotypes, IgE, IL-5, IL-4, IL-13, biological treatment, TSLP.

ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS: IL, interleucina; CI, TNF, *tumour necrosis factor*; Th, T-helper; SU, serviço de urgência; FeNO, fração exalada de óxido nítrico; ACQ, Asthma Control Questionnaire; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; IV, endovenosa; SC, subcutânea; ICS, corticosteroide inalado; LABA, agonista β -adrenérgico de longa ação; TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*; SPAIC, Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas que atinge cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo¹. A grande maioria dos asmáticos apresenta formas ligeiras ou moderadas da doença que podem ser controladas através da terapêutica com corticoides inalados, associados ou não a broncodilatadores. A asma grave (degrau 4 e 5 do GINA¹) ocorre em cerca de 5-10 % dos asmáticos e caracteriza-se, frequentemente, por uma resposta insuficiente à corticoterapia inalada. Os doentes com asma grave constituem um desafio para os clínicos e sistemas de saúde, contribuindo para 50 a 60 % dos custos com asma e sendo responsáveis pela maior parte dos internamentos, idas ao serviço de urgência, recurso a consultas não programadas e mortes por asma.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos vários anticorpos monoclonais para o tratamento da asma mode-

rada a grave. Os anticorpos monoclonais fazem parte dos designados “medicamentos biológicos”, moléculas sintetizadas por organismos vivos que atuam sobre alvos específicos da fisiopatologia da doença. Esta ação específica tem como objetivo melhorar a eficácia dos tratamentos e reduzir os efeitos secundários causados pela ação dos medicamentos sobre alvos “colaterais” sem interesse terapêutico (como ocorre, por exemplo, com os corticoides sistémicos ou outros imunossuppressores).

A escolha dos alvos terapêuticos dos medicamentos biológicos depende do conhecimento existente sobre a fisiopatologia da doença. Os mecanismos envolvidos na patogénese da asma têm sido alvo de intenso debate e redefinição nos últimos anos². À visão da asma como uma patologia única com manifestações clínicas diversas sucedeu a ideia de que a asma poderá ser uma designação comum para “várias doenças” com mecanismos fisiopatológicos diversos que se manifestam de maneira semelhante: inflamação das vias aéreas com hiper-reatividade brônquica e obstrução reversível do fluxo aéreo causando sintomas variáveis e recorrentes^{3,4}.

No passado, as características clínicas observáveis dos doentes asmáticos foram usadas para classificar vários fenótipos da doença (tendo em conta, por exemplo, a idade de início dos sintomas, a evolução da doença, os desencadeantes das exacerbações, a resposta a tratamen-

tos, etc.). Desta classificação de fenótipos clínicos passámos, na última década, a considerar os endótipos da asma, uma classificação da doença que tem por base os mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Esta mudança de paradigma tem implicações profundas, quer na investigação da patologia, quer sobretudo na abordagem terapêutica do doente asmático. A correspondência entre fenótipos e endótipos nem sempre é perfeita, e um fenótipo poderá estar presente em mais de um endótipo, assim como um endótipo pode incluir mais de um fenótipo⁴. A caracterização dos endótipos é de particular relevância para o desenvolvimento de terapias biológicas, uma vez que a escolha dos alvos terapêuticos específicos requer o conhecimento da fisiopatologia. A classificação dos endótipos da asma tem sido extensamente debatida na literatura recente³⁻⁶, pelo que não será descrita em pormenor nesta revisão. Do ponto de vista terapêutico, poder-se-á dividir a asma, genericamente, em endótipos Th2 (alérgica e não alérgica) e endótipos não-Th2.

O primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento da asma foi o omalizumab, um anticorpo humanizado IgG1k dirigido à fração Fc da IgE livre e membranar dos linfócitos B (mas não à IgE ligada a receptores Fcε). A sua aprovação ocorreu pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA) em 2003 para o tratamento da asma moderada a grave em doentes com idade superior a 12 anos, e pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2005 para doentes com idade superior a 12 anos com asma alérgica grave não controlada, múltiplas exacerbações apesar de altas doses de ICS/LABA e FEV1 <80 %. Posteriormente foi também aprovado para idades entre os 6 e 12 anos¹. O tratamento da asma alérgica com omalizumab é, atualmente, uma prática corrente na Imunologia nacional e a sua análise foge ao âmbito desta revisão sobre novos biológicos.

Mais recentemente, têm sido desenvolvidos anticorpos com especificidade para outras células e moléculas que se acredita serem fundamentais na inflamação de um ou mais endótipos de asma. Nesta revisão analisaremos

os estudos recentes dos anticorpos mais promissores para o tratamento da asma.

O desenvolvimento de novos fármacos para a asma grave tem conhecido avanços e recuos (Figura 1.A-C). Neste artigo debruçar-nos-emos sobre os anticorpos monoclonais que continuam, atualmente, em desenvolvimento para a asma (Figura 1.C), tendo sido excluídos da nossa análise os biológicos, cujo desenvolvimento para esta indicação foi cancelado ou interrompido. Focaremos a nossa atenção apenas sobre os ensaios clínicos mais recentes e de fase mais avançada.

Assim, e de acordo com a estrutura proposta pela Organização da Reunião da Primavera da SPAIC 2017, abordaremos três temas neste artigo: mepolizumab e outros biológicos com ação sobre a via da IL-5, os biológicos dos próximos 3 anos, e outros biológicos interessantes e promissores.

MEPOLIZUMAB E OUTROS BIOLÓGICOS COM AÇÃO SOBRE A VIA DA IL-5

A IL-5 é uma citocina produzida por linfócitos Th2 e mastócitos e que atua sobre eosinófilos, linfócitos B e basófilos, mediando efeitos relevantes para a fisiopatologia de alguns tipos de asma (alérgica e não alérgica)^{2,7}. A IL-5 tem uma função central na fisiologia dos eosinófilos, promovendo a sua produção e diferenciação, o seu recrutamento e ativação e a sua sobrevivência. Em várias patologias eosinofílicas foi demonstrado um papel central da IL-5 na acumulação e ação dos eosinófilos. Durante a ativação dos linfócitos B, a produção de IL-5 pelas células Th2 promove a proliferação dos linfócitos B e a mudança de classe de imunoglobulina para IgE. A IL-5 promove ainda a diferenciação de basófilos e libertação de histamina. Estas ações da IL-5 sobre várias células envolvidas na patogénese da asma justificaram o aparecimento de vários anticorpos que tentam bloquear os seus efeitos: o mepolizumab, o reslizumab e o benralizumab.

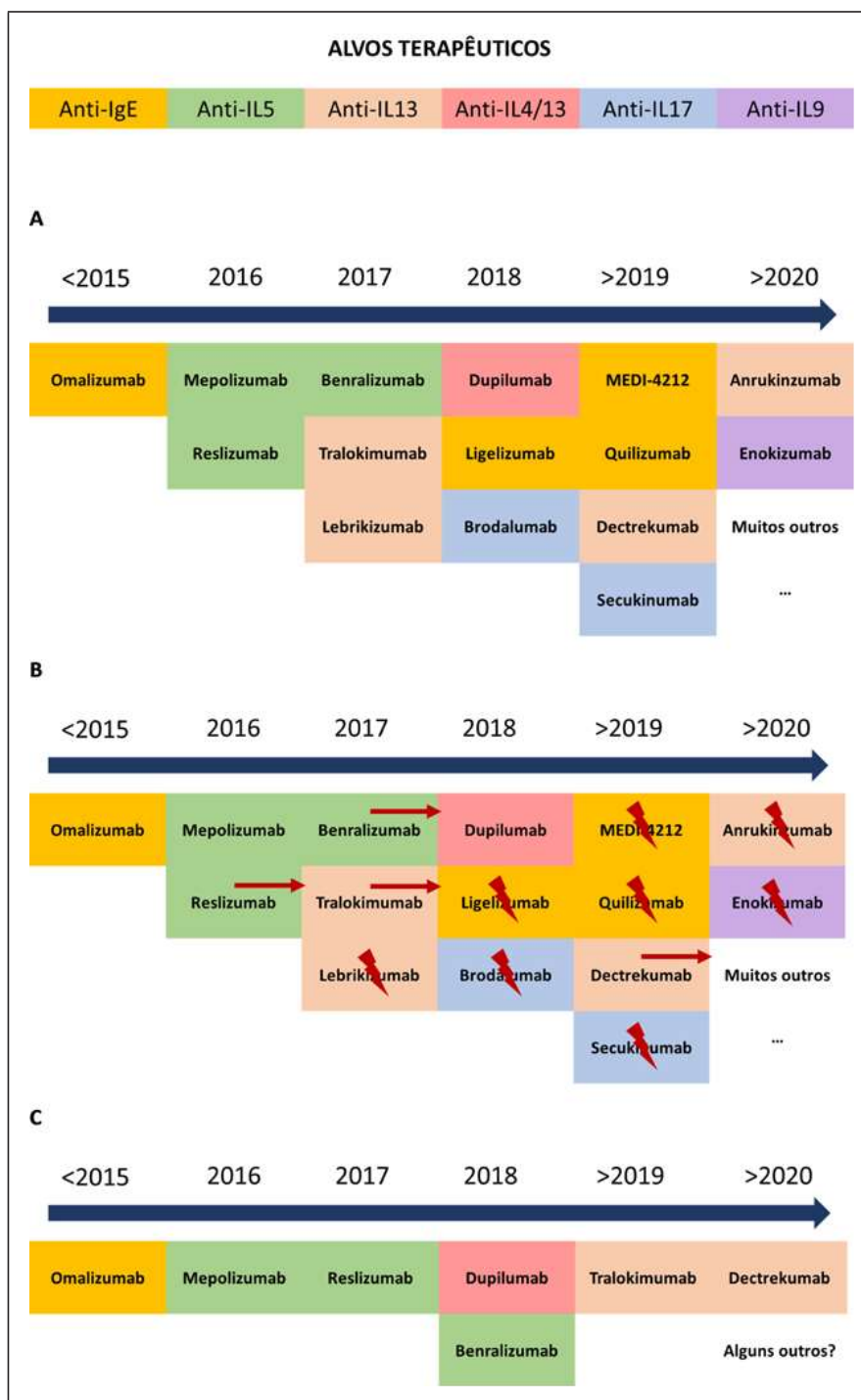


Figura I. A. Datas previstas de entrada no mercado dos principais anticorpos monoclonais para a asma em novembro de 2015, adaptado e completado de uma comunicação do Professor Peter Howarth, Southampton, nessa data; **B.** Anticorpos monoclonais cujo desenvolvimento foi descontinuado (raio) ou adiado (seta) entre novembro de 2015 e março de 2017; **C.** Perspetiva atual (e otimista) dos autores para entrada no mercado dos principais anticorpos monoclonais para a asma.

Mepolizumab

O mepolizumab é um anticorpo bloqueador IgG1-k humanizado. Está comercializado em Portugal desde finais de 2016 com indicação para o tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos. A dose recomendada de mepolizumab é de 100 mg por via subcutânea a cada 4 semanas.

Apesar do sucesso nos ensaios de segurança e eficácia que vieram a justificar a sua indicação para a asma com perfil eosinofílico, é interessante recordar que os estudos iniciais do mepolizumab na asma tiveram resultados contraditórios^{8,9}: apesar do evidente efeito biológico na redução do número de eosinófilos, a eficácia sobre a redução das exacerbações não foi significativa, provavelmente por não terem sido selecionados doentes com fenótipo/endótipo eosinofílico em que a IL-5 desempenha um papel central. Este exemplo serve para demonstrar a importância da caracterização dos endótipos da asma na orientação dos doentes. Muitos outros estudos sobre a asma (e.g., epidemiologia, características clínicas, tratamento, etc.) foram realizados no passado sem que houvesse a caracterização dos endótipos, o que poderá ter originado grande “ruído” na análise dos resultados.

Vários grandes ensaios clínicos de fase III foram realizados com o mepolizumab em doentes com asma e evidência de inflamação eosinofílica. Destacamos quatro ensaios que trouxeram informações relevantes e que suportam a sua utilização em doentes com asma eosinofílica:

O estudo DREAM¹⁰ (*Dose ranging efficacy and safety with mepolizumab in severe asthma*) foi um ensaio clínico randomizado de fase III, duplamente cego, controlado por placebo, multicêntrico, realizado em 81 centros em 13 países entre 2009 e 2011. Teve como objetivo estabelecer a segurança, a eficácia e as doses de mepolizumab em doentes com asma eosinofílica.

Foram incluídos 621 doentes com idades entre os 12 e os 74 anos com asma grave, exacerbações frequentes (duas ou mais exacerbações no último ano com necessidade de corticoterapia sistémica) e com evidência de “in-

flamação eosinofílica” (considerada se um ou mais dos seguintes critérios à entrada no estudo ou no ano precedente: >3% eosinófilos no esputo induzido, >300 eosinófilos/ μ L no sangue periférico, FeNO >50 ppb, ou deterioração rápida dos sintomas de asma após redução de 25% da dose de corticoterapia habitual, inalada ou sistémica).

Os doentes foram divididos em 4 grupos (1:1:1:1) entre placebo e três doses de mepolizumab IV (75 mg, 250 mg e 750 mg), a cada 4 semanas, durante 1 ano, mantendo a terapêutica inalatória ou sistémica habitual. O *outcome* primário foi a frequência de exacerbações de asma clinicamente significativas (definidas como episódios de agudização com necessidade de corticoterapia oral, recurso a serviço de urgência (SU) ou internamento).

O tratamento com mepolizumab reduziu a frequência de exacerbações de forma significativa em qualquer das doses utilizadas: grupo placebo 2,40/doente/ano, mepolizumab 75 mg 1,24 (redução de 48% vs placebo, 95 % CI 31-61 %; $p < 0,0001$), mepolizumab 250 mg 1,46 (redução 39%, 19-54 %; $p = 0,0005$), e mepolizumab 750 mg 1,15 (redução 52 %, 36-64 %; $p < 0,0001$). Apenas duas características basais dos doentes se associaram a resposta positiva ao mepolizumab: a contagem de eosinófilos no sangue e o número de exacerbações no ano anterior ao tratamento¹⁰.

Alguns *outcomes* secundários mostraram também melhoria significativa nos grupos que receberam mepolizumab (frequência de exacerbações com necessidade de internamento, número de idas ao SU, número de eosinófilos no sangue e no esputo induzido), enquanto outros mostraram uma tendência de melhoria, embora sem significância estatística (FEV1 pré-broncodilatador, FeNO, e os *scores* AQLQ e ACQ). Esta dissociação entre sintomas e risco de exacerbações poderá ter implicações importantes na compreensão e abordagem terapêutica da asma eosinofílica¹⁰. A segurança dos tratamentos com mepolizumab foi semelhante à do grupo placebo.

O estudo MENSA¹¹ (*Mepolizumab as adjunctive therapy in patients with severe asthma*) foi um ensaio clínico randomizado de fase III, duplamente cego, controlado por pla-

cebo, multicêntrico, realizado entre 2012 e 2014, utilizando duas doses de mepolizumab com vias de administração diferentes (75 mg IV e 100 mg SC) a cada 4 semanas, durante 32 semanas, mantendo a terapêutica inalatória ou sistêmica habitual. Incluiu 576 doentes com idades entre os 12 e os 82 anos com o diagnóstico de asma, com critérios de gravidade e exacerbações frequentes (duas ou mais exacerbações no último ano com necessidade de corticoterapia sistêmica sob corticoterapia inalada em dose elevada) e com contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a 150/ μ L no *screening* ou 300/ μ L durante o ano anterior.

Os *outcomes* testados foram semelhantes aos do estudo DREAM. O estudo demonstrou que ambas as doses reduziram a frequência anualizada de exacerbações clinicamente significativas: placebo 1,74 vs 75 mg IV 0,93 (redução relativa de 47 %, 95 % CI, 28-60, $p < 0,001$) vs 100 mg SC 0,83 (redução relativa de 53 %, 95 % CI, 36-65, $p < 0,001$). Às 32 semanas houve melhoria estatisticamente significativa do FEV1 pré-broncodilatador em relação ao *baseline* nos grupos que receberam mepolizumab, quando comparados com o grupo que recebeu placebo: 100 ml no grupo 100 mg IV ($P = 0,02$) e 98 ml no grupo 75 mg SC ($P = 0,03$). Também o FEV1 após broncodilatador registou melhorias significativas nos doentes tratados com mepolizumab. Os *scores* de qualidade de vida (*St. George's Respiratory Questionnaire*) e de controlo da asma (ACQ-5) tiveram melhorias estatisticamente significativas nos grupos que receberam mepolizumab, enquanto o perfil de segurança foi semelhante ao do grupo placebo¹¹.

Em 2016 foi publicada uma análise secundária dos estudos DREAM e MENSA¹². Esta análise incluiu 1192 doentes, dos quais 846 receberam mepolizumab (em várias doses e vias de administração), e procurou determinar a relação entre o número “basal” de eosinófilos no sangue periférico (ou seja, antes do tratamento com mepolizumab) e a resposta ao tratamento com este anti-IL-5. Para isso, os doentes foram estratificados de acordo com o número de eosinófilos no sangue e as doses de mepolizumab foram todas combinadas na análise. No total da

população, o número de exacerbações foi reduzido de 1,91/doente/dia nos doentes que receberam placebo para 1,01 nos doentes que receberam mepolizumab (redução relativa de 47 %; *rate ratio* [RR] 0,53; 95 % CI 0,44-0,62; $p < 0,0001$). Entre os doentes que receberam placebo, é importante notar que quanto maior o número de eosinófilos “basais” maior o número de exacerbações durante o período do estudo, o que vem confirmar que o número de eosinófilos periféricos é um preditor do risco de exacerbações. Notavelmente, quanto maior o número de eosinófilos, maior foi o efeito do mepolizumab na redução das exacerbações *versus* placebo: no grupo com $>150/\mu$ L a redução foi de 52 %, enquanto no grupo com $>500/\mu$ L a redução foi de 70 %. A redução das exacerbações nos doentes com maior eosinofilia verificou-se quer em termos relativos ao placebo quer em número absoluto. A redução em doentes com menos de 150/ μ L foi menos importante (26 %). Também as melhorias do FEV1 pré e pós-broncodilatador e dos *scores* de qualidade de vida e controlo da asma foram mais significativas nos grupos com maior eosinofilia.

Nesta análise, utilizando uma modelação matemática, foi sugerido como *cut-off* significativo para a utilização de mepolizumab uma contagem de eosinófilos basal de 150/ μ L para reduzir a frequência das exacerbações em, pelo menos, 30 %. Estes modelos estimam que o benefício em doentes com valores mais elevados de eosinófilos no sangue periférico possam ser muito mais significativos, o que poderá ter importância na prática clínica¹².

O estudo SIRIUS¹³ foi um ensaio clínico randomizado de fase III, duplamente cego, controlado por placebo, multicêntrico, realizado entre 2012 e 2014 em paralelo com o ensaio MENSA e com o objetivo de determinar a influência do tratamento com mepolizumab na necessidade de corticoterapia oral de manutenção em asmáticos “corticoides dependentes”. Com uma duração de 20 semanas, incluiu 135 doentes com asma grave, inflamação eosinofílica (150/ μ L na otimização ou 300/ μ L no último ano) e necessidade de terapêutica de manutenção com corticoi-

de oral nos últimos 6 meses (5-35 mg/dia de prednisolona ou equivalente).

O tratamento com mepolizumab 100 mg SC a cada 4 semanas aumentou a probabilidade de redução de dose de corticoide oral em 2,49 vezes em relação ao grupo placebo, com uma mediana de redução de dose de cerca de 50 % ($p=0,007$). Notavelmente, apesar da redução de dose de corticoide oral, o grupo que recebeu mepolizumab teve também redução relativa na frequência anualizada de exacerbações, quando comparado com o grupo placebo (1,44 vs 2,12, redução de 32 %, $p=0,04$).

O estudo COSMOS¹⁴ foi uma extensão da duração dos estudos MENSA e SIRIUS a mais 52 semanas de tratamento com mepolizumab 100 mg SC. Teve como objetivo determinar a segurança e eficácia do tratamento a mais longo prazo. No total, 651 doentes receberam mepolizumab, dos quais 414 tinham recebido o mesmo tratamento nos ensaios anteriores, enquanto 237 tinham recebido placebo. O tratamento prolongado com mepolizumab teve uma prevalência de efeitos adversos relacionados com o tratamento de cerca de 20 % e de efeitos secundários graves <1 %. Não ocorreram reações anafiláticas ao mepolizumab nem efeitos adversos fatais. A eficácia do mepolizumab na redução do número de exacerbações, de exacerbações graves e da dose de corticoide oral, que tinha sido encontrada nos ensaios anteriores, foi mantida ao longo do tempo que decorreu o COSMOS. Os doentes que tinham recebido previamente placebo nos ensaios anteriores responderam ao tratamento com mepolizumab de forma semelhante aos doentes previamente tratados com mepolizumab¹⁴.

Mepolizumab na granulomatose eosinofílica com poliangeíte (doença de Churg-Strauss)

A granulomatose eosinofílica com poliangeíte é uma vasculite sistémica rara que afeta vasos de pequeno e médio calibre associada a asma, infiltrados pulmonares, sinusite, eosinofilia periférica e tecidual. Dada a fisiopatologia conhecida da doença, o tratamento com anti-IL-5

poderá, pelo menos em termos teóricos, trazer benefícios no controlo da asma apresentada por estes doentes.

Apesar de ainda não existir indicação formal para tratamento com mepolizumab nesta patologia, dois pequenos ensaios, com 7 e 10 doentes, parecem demonstrar alguma eficácia na remissão da doença e na redução das doses de corticoide oral^{15,16}. Os resultados de um ensaio clínico randomizado de fase III, duplamente cego, controlado com placebo, em 136 doentes com granulomatose eosinofílica com poliangeíte, poderão ajudar a determinar a eficácia e segurança do mepolizumab nesta patologia (300 mg SC a cada 4 semanas. ClinicalTrials.gov ID: NCT02020889).

Reslizumab

O reslizumab é um anticorpo IgG4-k humanizado. Obteve autorização para comercialização da FDA em março de 2016 e da EMA em julho de 2016, com indicação para o tratamento adjuvante da asma eosinofílica refratária grave em adultos.

Entre 2011 e 2014, foram realizados dois ensaios clínicos de fase III paralelos¹⁷, randomizados, duplamente cegos, controlados com placebo (1:1), multicêntricos, envolvendo 953 doentes com idades entre os 12 e os 75 anos, com asma não controlada por doses médias ou altas de corticoides inalados, eosinófilos no sangue periférico >400/ μ L e uma ou mais exacerbações de asma no ano anterior. Os ensaios tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento com reslizumab 3 mg/kg IV a cada 4 semanas durante 1 ano.

Em ambos os estudos o tratamento com reslizumab reduziu a frequência de exacerbações em relação ao grupo placebo: estudo 1, redução de 50 % (95 % CI 0,33-0,63); estudo 2, 59 % (0,41 0,72); em ambos $p<0,0001$. Os estudos demonstraram ainda melhorias significativas do FEV1, do ACQ-7 e do AQLQ. A ocorrência de efeitos adversos comuns foi semelhante entre os doentes tratados com reslizumab ou com placebo, mas de um total de 477 doentes que receberam este tratamento dois tiveram reações anafiláticas não fatais (correspondendo a 0,42 %).

Benralizumab

O benralizumab é um anticorpo IgG1-k humanizado que atua também sobre a via da IL-5. No entanto, ao contrário do mepolizumab e do reslizumab que têm como alvo a própria citocina IL-5, o benralizumab é um anticorpo contra o recetor α da IL-5 (IL-5R α , CD125). O seu mecanismo de ação é fundamentalmente diferente: enquanto o mepolizumab e o reslizumab atuam por bloqueio da citocina, o benralizumab exerce a sua função por citotoxicidade celular induzida por anticorpos (ADCC) das células que expressam o IL-5R α . Enquanto os bloqueadores da IL-5 reduzem o número de eosinófilos por limitarem o seu estímulo de proliferação, recrutamento e ativação (IL-5), o benralizumab depleta diretamente os eosinófilos de forma quase completa e mais duradoura^{18,19}. Por outro lado, esta capacidade depletores do benralizumab significa que, pelo menos em termos teóricos, a sua administração pode levar a depleção de outras células, para além dos eosinófilos por exemplo, os linfócitos B e os basófilos expressam baixas quantidades de IL-5R α na sua superfície. Estas diferenças poderão ter implicações no seu uso terapêutico, tanto em termos de eficácia como de efeitos secundários.

Após um ensaio clínico de fase IIb²⁰ para determinar a segurança e as doses indicadas no tratamento (mas em que também houve eficácia na redução do número de exacerbações na asma eosinofílica), foram realizados dois grandes ensaios de fase III: o SIROCCO e o CALIMA^{21,22}.

O ensaio SIROCCO foi um ensaio clínico randomizado, de fase III, duplamente cego, controlado com placebo, multicêntrico, que incluiu 1203 doentes com idades entre os 12 e os 75 anos e diagnóstico de asma grave sob doses altas de ICS/LABA inalado, com duas ou mais exacerbações no ano anterior à entrada no ensaio, que decorreu entre 2013 e 2015.

O ensaio decorreu durante 48 semanas e os doentes foram divididos em três grupos de tratamento (1:1:1, placebo a cada 4 semanas vs benralizumab 30 mg SC a cada 4 semanas, vs benralizumab 30 mg SC a cada 8 semanas), mantendo a terapêutica ICS/LABA habitual. Comparado com o placebo, os grupos que receberam benralizumab

apresentaram reduções significativas da frequência anualizada de exacerbações de asma (4-4 semanas: redução de 45 %, 95 % CI 29-58 %; $p < 0,0001$, 8-8 semanas: 51 %, 36-67 %; $p < 0,0001$). Às 48 semanas, também o FEV1 pré-broncodilatador melhorou significativamente nos grupos tratados com mepolizumab (4-4 semanas: 0,106 L, 95 % CI 0,016–0,196; 8-8 semanas: 0,159 L, 0,068-0,249). Tanto na análise das exacerbações como do FEV1, a administração com intervalos de 8 em 8 semanas mostrou alguma superioridade em relação à administração de 4 em 4 semanas e nos scores de sintomas apenas o regime de 8 em 8 semanas mostrou diferenças significativas. Os efeitos secundários foram semelhantes entre os grupos de tratamento e o grupo placebo¹⁶. Os doentes foram estratificados de acordo com o número de eosinófilos no sangue periférico (maior ou menor de 300/ μ L), tendo a eficácia do benralizumab, em termos de exacerbações e FEV1, sido claramente superior no grupo de doentes com mais eosinófilos.²¹

O estudo CALIMA²² foi um estudo paralelo ao estudo SIROCCO e com um desenho experimental semelhante (embora com duração de 56 semanas). Incluiu 1306 doentes e os resultados foram sobreponíveis, embora com uma redução menos acentuada do número de exacerbações versus placebo (4-4 semanas: redução de 36 %, 95 % CI 15-51 %, $p = 0,0018$, $n = 241$; 8-8 semanas: redução 28 %, 95 % CI 5-46 %, $p = 0,0188$, $n = 239$). Os resultados em termos de FEV1, scores de sintomas e segurança foram semelhantes.

Uma limitação destes estudos foi a curta duração do tratamento: 48 e 56 semanas. A eficácia e segurança a mais longo prazo estão, atualmente, a ser avaliadas pela extensão BORA destes dois ensaios em que os doentes serão seguidos durante mais 2 anos (num total de cerca de 3 anos de tratamento. Clinicaltrials.gov NCT02258542).

O benralizumab ainda não teve aprovação FDA ou EMA para o tratamento da asma.

Terapêutica anti-IL-5/eosinófilos

Em resumo, podemos dizer que os vários ensaios com anticorpos com ação sobre a via da IL-5/eosinófilos demonstraram resultados consistentes entre eles e com

ordens de grandeza semelhantes. Os resultados são difíceis de comparar diretamente, dadas as diferenças metodológicas e de populações incluídas entre os ensaios. No entanto, e na ausência de estudos *head-to-head*, é de realçar que os resultados foram extraordinariamente semelhantes entre os vários ensaios: o bloqueio da IL-5/eosinófilos conduziu a reduções significativas do número de eosinófilos no sangue periférico, redução do número de crises, redução da dose de corticoterapia sistémica de manutenção (mepolizumab), melhoria (ligeira) do FEV1 e, geralmente, melhoria dos *scores* de controlo da doença e de qualidade de vida. Notavelmente, a magnitude das alterações foi muito semelhante entre os estudos, tanto na frequência de exacerbações (entre 40-60 %) como no FEV1 pré-broncodilatador (100-150 ml). Todos os ensaios demonstraram a segurança desta abordagem terapêutica em estudos com duração de 1-2 anos. Os efeitos a longo prazo do bloqueio da via IL-5/eosinófilos permanecem por determinar. Num dos ensaios com reslizumab ocorreram dois casos de anafilaxia não fatal em doentes a receber o medicamento. A anafilaxia é um efeito secundário conhecido da terapêutica com anticorpos monoclonais e mais estudos serão necessários para determinar se a ocorrência destas anafilaxias se relaciona com características particulares do reslizumab ou se podem incluir-se no risco “genérico” do tratamento com biológicos.

Uma outra conclusão comum aos vários ensaios foi a de que a melhoria de todos os *endpoints* foi mais significativa em doentes com valores elevados de eosinófilos na *baseline* (sendo que os *cut-offs* utilizados foram diferentes entre os vários ensaios). O número de eosinófilos periféricos estabelece-se, assim, como um biomarcador importante na decisão de utilização de biológicos anti-IL-5/eosinófilos para a asma. É opinião dos autores desta revisão que os *cut-offs* para tratamento deverão ser adequados à população nacional e calculados os custos-benefícios adequados a Portugal. O número de exacerbações clinicamente significativas no ano anterior ao tratamento foi também um preditor independente de resposta aos anti-IL5/eosinófilos.

OS BIOLÓGICOS DOS PRÓXIMOS 3 ANOS

Para além dos anti-IL5/anti-IL5R α já descritos, os biológicos para a asma com estudos mais avançados dirigem-se à via da IL-4/IL-13⁷ (embora, recentemente, vários biológicos com ação sobre estas citocinas tenham tido o seu desenvolvimento atrasado ou suspenso – ver Quadro 1). Tal como os anti-IL-5, este grupo de fármacos destina-se a doentes com asma com endótipos Th2.

A IL-4 é uma citocina fundamental na polarização Th2: inicia a diferenciação de Th0 para Th2 e promove a produção de IL-5, IL-9, IL-13, CCL17 e eotaxinas; é um fator de proliferação de linfócitos B, de diferenciação em plasmócitos, de produção de anticorpos e de mudança de classe para IgE; e, ao induzir IL-5 e eotaxinas, contribui para o recrutamento de eosinófilos para os tecidos^{2,23}. A citocina IL-13 tem algumas funções em comum com a IL-4. A subunidade IL-4R α pode formar dois tipos de recetores: o tipo 1, que resulta do emparelhamento com a cadeia γ comum (γ c, CD132), existe apenas em células hematopoiéticas e é estimulado apenas pela IL-4; e o tipo 2, que resulta do emparelhamento com IL-13R α 1, existe também em células não hematopoiéticas, como o epitélio brônquico, músculo liso, fibroblastos, etc, e pode ser estimulado tanto pela IL-4 como pela IL-13. A IL-13 pode sinalizar também através do seu recetor específico IL-13R α 2. Assim, a IL-13 tem alguma redundância funcional com a IL-4 na estimulação de linfócitos T, linfócitos B e eosinófilos, mas pode mediar também outros processos fisiológicos, alguns dos quais importantes na fisiopatologia da asma, de que são exemplo a hiperplasia de células caliciformes, produção de muco e a contratilidade do músculo liso que leva à hiperreatividade brônquica^{2,23}.

Em 2016, foi descontinuado, numa fase já muito avançada, o desenvolvimento do anticorpo monoclonal anti-IL13 lebrikizumab. Os ensaios LUTE e VERSE foram promissores²⁴, mas os ensaios de fase III LAVOLTA-I e LAVOLTA-II não confirmaram a sua eficácia²⁵ e o desenvolvimento do lebrikizumab para a asma foi descontinuado (mantendo-se em estudo para a dermatite atópica, doença pulmonar

Quadro I. Novos biológicos na doença alérgica, adaptação e atualização do *position paper* de 2015 da EAACI ²⁹.

Alvo	Anticorpo	Fase atingida	Estado
IgE	Omalizumab	Comercializado	Comercializado em PT
	MEDI4212	I	Descontinuado
	Ligelizumab	II	Descontinuado
IgE (M1)	Quilizumab	IIb	Descontinuado
CD25	Daclizumab	II	Descontinuado
CCR4	Mogamulizumab	I	Descontinuado
IL-4	Altrakinept *	II	Descontinuado
	Pascolizumab	II	Descontinuado
	VAK694	I	Descontinuado
IL-4R α	AMG 317	II	Descontinuado
	Pitrakinra *	IIb	Descontinuado
IL-4R α /IL-13R α	Dupilumab	III	Em desenvolvimento
IL-4/IL-13	VAK 694/Dectrekumab	II	Em desenvolvimento
IL-5	Mepolizumab	Comercializado	Comercializado em PT
	Reslizumab	III	Aprovado FDA e EMA
	Benralizumab	III	Em desenvolvimento
IL-9	Enokizumab	IIb	Descontinuado
IL-13	Tralokinumab	III	Em desenvolvimento
	ABT-308	I	Descontinuado
	Anrukizumab	II	Descontinuado
	CNTO 5825	I	Sem desenv. desde 2011
	GSK 679586	II	Descontinuado
	Lebrikizumab	III	Descontinuado
	IMA-026	I	Sem desenv. desde 2011
	Dectrekumab	II	Em desenvolvimento
TSLP	AMG 157	II	Em desenvolvimento
IL-17. ^a	Secukinumab	II	Descontinuado
IL-17RA	Brodalumab	II	Descontinuado
OX40L	Oxelumab	II	Descontinuado
TNF- α	Golimumab	II	Descontinuado
	Infliximab	II	Descontinuado
	Etanercept	II	Descontinuado

Nota: A lista inclui os principais anticorpos monoclonais comercializados ou desenvolvidos para o tratamento da asma. Neste quadro foram atualizadas as fases de ensaio atingidas e adicionado o estado de desenvolvimento atual de cada um dos medicamentos. Os medicamentos assinalados com o símbolo * não são anticorpos monoclonais: o altrakincept é um recetor solúvel e o pitrakinra é um antagonista de recetor

obstrutiva crónica e fibrose intersticial idiopática). Apesar do efeito biológico demonstrado sobre a IL-13 e do conhecimento sobre a função da IL-13 na asma, esta falta de eficácia de um anti-IL-13 poderá ter implicações no desenvolvimento de outros anticorpos monoclonais com alvos semelhantes. Atualmente, mantêm-se em desenvolvimento quatro anticorpos monoclonais anti-IL-4/13 para o tratamento da asma. Os que estão em fases mais avançadas são o tralokinumab e o dupilumab.

Tralokinumab

O tralokinumab é um anticorpo monoclonal IgG4k humano bloqueador da IL-13. O ensaio clínico randomizado com tralokinumab mais recente (NCT01402986)²⁶ decorreu entre 2012 e 2014, foi de fase IIb, duplamente cego, controlado com placebo, multicêntrico, e envolveu 452 doentes com idades entre os 18 e os 75 anos e asma grave sob dose alta de corticoide inalado e 2 a 6 exacerbações no último ano. Os doentes foram randomizados (1:1:1) entre grupo placebo, tralokinumab 300 mg 2-2 semanas e tralokinumab 300 mg 4-4 semanas, durante 1 ano, para além da medicação inalada habitual. O tratamento foi seguro, tendo efeitos secundários semelhantes ao do grupo placebo. A frequência de exacerbações (*endpoint* primário) às 52 semanas foi semelhante entre os três grupos: placebo 0,90, tralokinumab 4-4 semanas 0,97 e tralokinumab 2-2 semanas 0,91. A administração de tralokinumab de 2 em 2 semanas aumentou significativamente o FEVI pré-broncodilatador *versus* placebo (7,3 %; 95 % CI 2,6-12,0; $p=0,003$), mas a maioria dos *endpoints* secundários não beneficiou do tratamento com tralokinumab. Uma análise *post-hoc* permitiu identificar subgrupos em que o efeito do tralokinumab foi superior. Os doentes sem corticoterapia sistémica de manutenção e com reversibilidade do FEVI >12 % na *baseline* tiveram melhorias significativas do FEVI pré-broncodilatador (+12,2 %; 95 % CI 1,7-22,7; $p=0,022$) e dos scores ACQ-6 e AQLQ com a administração de tralokinumab de 2 em 2 semanas. Dentro deste grupo, os doentes com níveis séricos de dipeptidil peptidase-4 (DPP4) à *baseline* supe-

riores à mediana mostraram benefícios adicionais nestes três *endpoints* e os doentes com níveis de periostina sérica superiores à mediana alcançaram melhoria significativa também na frequência de exacerbações. Os mesmos autores tinham, previamente, descrito que a expressão da DPP4 é induzida pela citocina IL-13²⁶. A periostina é uma proteína secretada por células epiteliais brônquicas ativadas e a sua produção é também estimulada pela IL-13²⁷. Em novembro de 2016 foi iniciado um ensaio de fase III no Japão.

Dupilumab

O dupilumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humano contra o IL-4R α que inibe a sinalização da IL-4 e da IL-13. Em fevereiro de 2017, o dupilumab recebeu aprovação da FDA para o tratamento da dermatite atópica.

Entre 2013 e 2014 foi realizado um ensaio clínico de fase IIb (NCT01854047) com o objetivo de determinar a segurança, eficácia e doses de dupilumab em doentes com asma grave eosinofílica²⁸. Este ensaio randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, multicêntrico, incluiu 769 doentes adultos asmáticos medicados com doses médias ou altas de ICS/LABA de manutenção e, pelo menos, uma exacerbação no último ano. Os doentes foram randomizados em 5 grupos (1:1:1:1:1) que receberam placebo, dupilumab 200 mg a cada 2 semanas, dupilumab 200 mg a cada 4 semanas, dupilumab 300 mg a cada 2 semanas, ou dupilumab 300 mg a cada 4 semanas, durante 24 semanas. A frequência anualizada de exacerbações graves (com necessidade de corticoterapia sistémica >3 dias, ida ao SU ou internamento por asma) foi significativamente menor nos grupos que receberam dupilumab (redução *versus* placebo de 33 % na dose de 300 mg 4-4 semanas até 71% na dose de 300mg de 2-2 semanas), sobretudo nos doentes com >300/ μ L eosinófilos no sangue periférico (redução *versus* placebo de 35 % na dose de 300 mg 4-4 semanas até 81 % na dose de 300 mg de 2-2 semanas). Nesta população com mais eosinófilos, o FEVI às 12 semanas melhorou nos grupos em tratamento com dupilumab entre 170 mL e 260 mL *versus*

placebo. Neste ensaio não foi analisado o papel da periostina ou de outros biomarcadores de atividade IL-13. A segurança dos tratamentos foi semelhante à do placebo.

Em resumo, os anticorpos monoclonais anti-IL-4/IL-13 são também dirigidos a endótipos Th2. Quando comparados com os anti-IL5, podemos dizer que existem menos resultados disponíveis para avaliar o seu papel no tratamento da asma. No entanto, estes fármacos parecem ser seguros e ter eficácia para o tratamento da asma eosinofílica, nomeadamente nos doentes com maior número de eosinófilos no sangue periférico. Os resultados com o lebrikizumab e o tralokinumab sugerem que níveis elevados de periostina sérica (e, eventualmente, de DPP4 sérica) podem ser utilizados como biomarcadores de ativação da via da IL-13 e poderão ajudar a identificar doentes que mais beneficiarão de tratamento anti-IL-13 (eventualmente em associação com outros marcadores de eosinofilia).

OUTROS BIOLÓGICOS INTERESSANTES E PROMISSORES

Um grande número de anticorpos monoclonais iniciou estudos para o tratamento da asma nos últimos anos. Em 2015, o grupo de interesse de biológicos da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) publicou um *position paper* sobre a utilização deste tipo de medicamentos no tratamento das doenças alérgicas²⁹. Para o tratamento da asma descreveram 32 novos biológicos, incluindo os seus resultados principais e a sua fase de desenvolvimento. Nos dois anos que medeiam a publicação desse *position paper* e a presente revisão, vários destes anticorpos foram desenvolvidos ou descontinuados. No Quadro I apresentamos uma atualização da fase de ensaio clínicos e do estado de desenvolvimento dos 32 anticorpos monoclonais. Para além da evolução dos anti-IL5, anti-IL-4 e anti-IL-13 já descrita é de salientar que o desenvolvimento da maioria dos biológicos apresentados foi suspenso. Notavelmente, todos os novos anti-IgE fo-

ram cancelados, apesar de vários deles apresentarem resultados preliminares muito promissores. Também o desenvolvimento de todos os biológicos para tratamento da asma com endótipo não-Th2 foi suspenso (de notar que vários destes medicamentos, anti-TNF α e anti-IL17, estão comercializados para outras indicações que não a asma). Também a grande maioria dos medicamentos anti-IL-4 e/ou anti-IL13 foram descontinuados, permanecendo alguma dúvida sobre o futuro dos quatro medicamentos ainda em desenvolvimento: dupilumab, tralokinumab, dectrekumab e dectrekumab/VAK 694.

Para além dos anti-IL5, anti-IL-4/anti-IL-13, continua em desenvolvimento apenas um biológico contra outro alvo terapêutico: o anticorpo AMG 157 anti-*thymic stromal lymphopoietin* (TSLP). A TSLP é uma citocina produzida por células epiteliais que tem a capacidade de influenciar a apresentação antigénica das células dendríticas, no sentido de promover a diferenciação Th2³⁰. Num pequeno ensaio clínico randomizado de fase II com 31 doentes, duplamente cego e controlado por placebo, este medicamento mostrou um bom perfil de segurança e eficácia na redução da resposta a provas de broncoprovocação com alérgénios, redução do FeNO e do número de eosinófilos no sangue e esputo, aos 42 e aos 82 dias de tratamento³¹. Mais estudos sobre a eficácia e segurança em ensaios de fase III são necessários para determinar o interesse do bloqueio da TSLP no tratamento da asma.

Várias razões poderão ser evocadas para esta evidente mudança de panorama em tão curto espaço de tempo. Algumas destas razões estão relacionadas com a molécula em estudo, particularmente a sua segurança e eficácia. Um destes exemplos ocorreu com o outrora entusiasmante anticorpo quilizumab, anti-IgE (MI), que em estudos iniciais demonstrou reduzir de forma mantida os níveis de IgE³², mas que em ensaios clínicos subsequentes não teve eficácia clínica significativa³³. Por outro lado, a redundância biológica destes alvos no funcionamento do sistema imunitário pode levar ao fracasso de terapêuticas com alvos específicos. A incompreensão da fisiopatologia ou a escolha inadequada da população a testar podem subes-

timar efeitos biológicos potencialmente importantes. Desta forma, são de realçar os esforços para compreender a fisiopatologia e procurar biomarcadores sensíveis e específicos para cada tipo de asma (de que é exemplo o consórcio U-BIOPRED³⁴⁻³⁶). A melhor caracterização da fisiopatologia, dos biomarcadores e das populações a tratar poderá permitir o desenvolvimento de fármacos contra novos alvos ou, eventualmente, a recuperação de alvos dos alvos/biológicos entretanto abandonados.

Outras razões para a suspensão são comuns a vários dos biológicos em desenvolvimento e prendem-se com os custos inerentes ao desenvolvimento deste tipo de fármacos, custos dos ensaios clínicos e perspectivas futuras de comercialização. A subpopulação de asmáticos que pode beneficiar de terapêutica com biológicos é relativamente pequena e vários outros fatores podem limitar a utilização de novos medicamentos, por exemplo o elevado custo do tratamento, a existência de concorrentes já bem estabelecidos, como o omalizumab, ou a competição pelo mesmo nicho de doentes entre os novos biológicos.

CONCLUSÃO

Os medicamentos biológicos trouxeram avanços importantes no tratamento da asma grave refratária à terapêutica convencional. Vários anticorpos monoclonais estão atualmente comercializados ou em fase avançada de desenvolvimento contra alvos terapêuticos de endótipos Th2 (alérgicos e não alérgicos): IgE, IL-5, IL-4, IL-13 e TSLP. Infelizmente, não se perspectivam tratamentos dirigidos para a asma com endótipos não-Th2, um grupo de doentes que, regra geral, apresenta piores respostas à corticoterapia. Os efeitos a longo prazo do tratamento com estes novos biológicos, quer em termos de benefícios sobre o *remodelling* da via aérea, quer em termos de efeitos secundários, são ainda algo desconhecidos.

Num futuro próximo, seria desejável a identificação e generalização de biomarcadores que permitissem escolher de forma personalizada o melhor biológico para cada

doente asmático. Da mesma maneira, a realização de ensaios *head-to-head* seria importante para comparar os efeitos dos vários medicamentos disponíveis para cada endótipo/biomarcador. Acreditamos que desenvolvimentos na área da biotecnologia (por exemplo, anticorpos biespecíficos, frações Fab ou F(ab)₂, pequenas moléculas, anti-RNA, etc) ou das modalidades terapêuticas (por exemplo, tratamentos de combinação de vários monoclonais para evitar redundância biológica, ou combinação de monoclonais com imunoterapia específica) poderão potenciar os benefícios do tratamento com biológicos aos doentes asmáticos num futuro mais distante.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflito de interesses: Nenhum.

Contacto:

Frederico S. Regateiro

Serviço de Imunoalergologia

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

Email: regateiro@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014.
2. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2014;16(1):45-56.
3. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372(9643):1107-19.
4. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):355-60.
5. Agache IO. Endotype driven treatment of asthma. *Curr Treat Options Allergy* 2014;1(2):198-212.
6. Tan HTT, Sugita K, Akdis CA. Novel biologicals for the treatment of allergic diseases and asthma. *Current Allergy and Asthma Reports* 2016;16(10):70.
7. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99(1):38-48.

8. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112(7):1029-36.
9. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11):1062-71.
10. 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* 2012;380(9842):651-9.
11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1198-207.
12. 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;2600(16):1-8.
13. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1189-97.
14. 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;38(9):2058-70.e1.
15. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1336-43.
16. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011;155(5):341.
17. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355-66.
18. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1344-53.e2.
19. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med* 2016;111:21-9.
20. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: A phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2(11):878-90.
21. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2115-27.
22. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2128-41.
23. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(1):35-50.
24. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015;70:748-56.
25. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016;4(10):781-96.
26. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(9):692-701.
27. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, et al. Periostin: A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):98-104.
28. 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 β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;6736(16):1.
29. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. Vol. 70, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;727-54.
30. Liu Y-J, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang Y-H, Malefyt RDW, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol* 2007;25(1):193-219.

31. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, *et al.* Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014;370(22):2102-10.
32. Gauvreau GM, Harris JM, Boulet L-P, Scheerens H, Fitzgerald JM, Putnam WS, *et al.* Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production. *Sci Transl Med* 2014;6(243):243ra85.
33. Harris JM, Maciuga R, Bradley MS, Cabanski CR, Scheerens H, Lim J, *et al.* A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Res* 2016;17:29.
34. Kuo C-HS, Stelios Pavlidis, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, *et al.* Th2 and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in UBOPRED, *In Press Eur Respir J* 2017;1-14.
35. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, *et al.* The burden of severe asthma in childhood and adolescence: Results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015;46(5):1322-33.
36. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, *et al.* Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015; 46(5):1308-21.