

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	NEJM	79.258	Asma grave no controlada	Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al.	378(26): 2486-96

Texto en inglés

BACKGROUND

Dupilumab is a fully human anti-interleukin-4 receptor α monoclonal antibody that blocks both interleukin-4 and interleukin-13 signaling. We assessed its efficacy and safety in patients with uncontrolled asthma.

METHODS

We randomly assigned 1902 patients 12 years of age or older with uncontrolled asthma in a 2:2:1:1 ratio to receive add-on subcutaneous dupilumab at a dose of 200 or 300 mg every 2 weeks or matched-volume placebos for 52 weeks. The primary end points were the annualized rate of severe asthma exacerbations and the absolute change from baseline to week 12 in the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) before bronchodilator use in the overall trial population. Secondary end points included the exacerbation rate and FEV₁ in patients with a blood eosinophil count of 300 or more per cubic millimeter. Asthma control and dupilumab safety were also assessed.

RESULTS

The annualized rate of severe asthma exacerbations was 0.46 (95% confidence interval [CI], 0.39 to 0.53) among patients assigned to 200 mg of dupilumab every 2 weeks and 0.87 (95% CI, 0.72 to 1.05) among those assigned to a matched placebo, for a 47.7% lower rate with dupilumab than with placebo (P<0.001); similar results were seen with the dupilumab dose of 300 mg every 2 weeks. At week 12, the FEV₁ had increased by 0.32 liters in patients assigned to the lower dose of dupilumab (difference vs. matched placebo, 0.14 liters; P<0.001); similar results were seen with the higher dose. Among patients with a blood eosinophil count of 300 or more per cubic millimeter, the annualized rate of severe asthma exacerbations was 0.37 (95% CI, 0.29 to 0.48) among those receiving lower-dose dupilumab and 1.08 (95% CI, 0.85 to 1.38) among those receiving a matched placebo (65.8% lower rate with dupilumab than with placebo; 95% CI, 52.0 to 75.6); similar results were observed with the higher dose. Blood eosinophilia occurred after the start of the intervention in 52 patients (4.1%) who received dupilumab as compared with 4 patients (0.6%) who received placebo.

CONCLUSIONS

In this trial, patients who received dupilumab had significantly lower rates of severe asthma exacerbation than those who received placebo, as well as better lung function and asthma control.

Greater benefits were seen in patients with higher baseline levels of eosinophils. Hypereosinophilia was observed in some patients.

(Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals; LIBERTY ASTHMA QUEST ClinicalTrials.gov number, NCT02414854.)

Eficacia y seguridad de dupilumab para el asma moderada-grave no controlada

ANTECEDENTES

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal antirreceptor α de la interleucina-4 completamente humano que bloquea tanto la señal de interleucina-4 como la interleucina-13. Se evalúa su eficacia y seguridad en pacientes con asma no controlada.

MÉTODOS

Se asignaron aleatoriamente 1.902 pacientes de 12 o más años de edad con asma no controlada para recibir en una proporción de 2:2:1:1 dupilumab por vía subcutánea a las dosis de 200 o 300 mg cada 2 semanas o placebo en igual volumen durante 52 semanas. Las variables principales del estudio fueron la tasa anual de exacerbaciones graves de asma y el cambio absoluto del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) previo a la toma de broncodilatador en la población estudiada desde el inicio del estudio hasta la semana 12. La tasa de exacerbaciones y el FEV₁ en pacientes con recuento de eosinófilos sanguíneos de 300 o más por mm³ se incluyeron como variables secundarias. También se evaluó el control del asma y la seguridad de dupilumab.

RESULTADOS

La tasa anual de exacerbaciones graves de asma fue de 0,46 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,39 a 0,53) entre los pacientes asignados al grupo que recibió 200 mg de dupilumab cada 2 semanas y 0,87 (IC del 95 %, 0,72 a 1,05) entre los asignados al grupo placebo pareado, con una tasa un 47,7 % más baja con dupilumab que con placebo ($p < 0,001$); se observaron resultados semejantes con la dosis de 300 mg de dupilumab cada 2 semanas. En la 12 semana, hubo un incremento en el FEV₁ de 0,32 l en los pacientes que recibieron la dosis menor de dupilumab (diferencia frente a placebo, 0,14 l; $p < 0,001$); observándose resultados semejantes con la dosis más alta. Entre los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de 300 o más por mm³, la tasa anual de exacerbaciones graves de asma fue de 0,37 (IC del 95 %, 0,29 a 0,48) en los que recibieron las dosis más bajas de dupilumab y 1,08 (IC del 95 %, 0,85 a 1,38) entre los que recibieron placebo pareado (una tasa un 65,8 % inferior con dupilumab que con placebo; IC del 95 %, 52,0 a 75,6); obteniéndose resultados similares con la dosis más alta. En 52 pacientes (4,1 %) que recibieron dupilumab se observó eosinofilia sanguínea tras el inicio en comparación con 4 pacientes (0,6 %) que recibieron placebo.

CONCLUSIONES

En este estudio, los pacientes que recibieron dupilumab tuvieron tasas significativamente más bajas de exacerbaciones graves de asma que los que recibieron placebo, así como una mejor función pulmonar y control del asma. Se obtuvieron mejores resultados en los pacientes con niveles basales de eosinófilos más altos. Se observó hipereosinofilia en algunos pacientes.

(Financiado por Sanofi y Regeneron Pharmaceuticals; LIBERTY ASTHMA QUEST ClinicalTrials.gov código, NCT02414854.)

