

# Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	Journal of Asthma	2,01	Asma grave no controlada	Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, et al.	doi: 10.1080/02770903.2018.1520865

## Texto en inglés

### OBJECTIVE

We aimed to perform a meta-analysis evaluating the efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled asthma.

### DATA SOURCE

A search of electronic databases was performed using PubMed, Cochrane library and Embase.

### STUDY SELECTION

The literature search was conducted independently by two reviewers. Only randomized controlled trials (RCTs) that compared between placebo and dupilumab in patients with uncontrolled asthma were included in this analysis. Pooled risk ratios (RRs) and mean differences (MDs) with their corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated for dichotomous and continuous data, respectively.

### RESULTS

A total of four RCTs representing 2,992 patients were included. Pooled analysis showed significant reductions of the annualized rate of severe asthma exacerbation in the dupilumab group compared with placebo (RR 0.44; 95% CI 0.35-0.055;  $P < 0.01$ ;  $I^2 = 42\%$ ). In addition, the absolute forced expiratory volume at 1 s ( $FEV_1$ ) changes were significantly increased for the dupilumab group (MD 0.14; 95% CI: 0.12-0.17;  $P < 0.01$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Finally, there were no significant differences between both groups in the development of any adverse event, serious adverse events, adverse events leading to death, discontinuation of medication due to adverse event or the occurrence of upper respiratory tract, influenza or bronchitis infections. However, dupilumab was associated with an increased risk of injection site reactions compared with placebo (RR 1.91; 95% CI 1.41, 2.59;  $P < 0.01$ ;  $I^2 = 24\%$ ).

### CONCLUSION

Among patients with uncontrolled asthma, the addition of dupilumab was associated with a reduced risk of severe asthma exacerbations and improvement in FEV<sub>1</sub> without an increased risk of adverse events apart from injection site reactions with dupilumab.

## Seguridad y eficacia de dupilumab en asma no controlada: revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados

### OBJETIVO

El objetivo fue realizar un metanálisis que evaluara la eficacia y la seguridad del dupilumab en pacientes con asma no controlada.

### FUENTE DE DATOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas utilizando PubMed, la biblioteca Cochrane y Embase.

### SELECCIÓN DEL ESTUDIOS

La búsqueda de la evidencia publicada se realizó por dos revisores, de forma independiente. En este análisis sólo se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados que comparaban placebo y dupilumab en pacientes con asma no controlada. Se calcularon, de forma agrupada, los riesgos relativos (RR) y las diferencias de medias (DM), con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95 %, para los datos dicotómicos y continuos respectivamente.

### RESULTADOS

Se incluyó un total de cuatro estudios, que incluían 2.992 pacientes. El análisis agrupado mostró reducciones significativas en el grupo de dupilumab, de la tasa anualizada de exacerbaciones graves, en comparación con el grupo de placebo (RR 0,44; IC del 95 %: 0,35 a 0,055;  $p < 0,01$ ; I<sub>2</sub> = 42 %). Además, los valores en el FEV<sub>1</sub> aumentaron significativamente para el grupo de dupilumab (DM 0,14; IC del 95 %: 0,12-0,17;  $p < 0,01$ ; I<sub>2</sub> = 0 %). Finalmente, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el desarrollo de ningún evento adverso, eventos adversos graves, eventos adversos que condujeran a la muerte, discontinuación de la medicación debido a un evento adverso o la aparición de infecciones del tracto respiratorio superior, gripe o bronquitis. Sin embargo, el dupilumab se asoció con un mayor riesgo de reacciones en el lugar de la inyección en comparación con el placebo (RR 1,91; IC del 95 % 1,41, 2,59;  $p < 0,01$ ; I<sub>2</sub> = 24 %).

### CONCLUSIÓN

Entre los pacientes con asma no controlada, añadir dupilumab se asoció con un riesgo reducido de exacerbaciones graves del asma y una mejoría en el FEV<sub>1</sub>, sin un mayor riesgo de efectos adversos, aparte de reacciones en el lugar de la inyección con dupilumab.

## Comentario del autor (Dr. Javier Domínguez Ortega)

Dupilumab es un anticuerpo completamente humanizado, dirigido frente a la subunidad alfa del receptor de la IL-4, por lo que ofrece un bloqueo simultáneo en la acción de la propia IL-4, pero también de la IL-13, permitiendo así una inhibición de la respuesta inmune tipo 2. Se ha aprobado en Estados Unidos y en gran parte de Europa para su uso en dermatitis

atópica grave no controlada del adulto, y se encuentra en desarrollo en su indicación para asma grave. Este artículo recoge los resultados de un metanálisis sobre los estudios publicados con dupilumab en asma hasta la fecha (2018). Aplicando el método para la realización de metanálisis, de 226 posibles referencias, incluyen sólo 4 que, además, corresponden a los ensayos clínicos pivotaes de dupilumab en asma. Se incluyeron 2.037 pacientes que recibieron dupilumab, aunque los tiempos de observación y las dosis no fueron siempre las mismas, comparados con 955 pacientes, de características similares, que recibieron placebo. Las dosis de 200-300 mg cada dos semanas, fueron las más frecuentemente utilizadas, con un tiempo de seguimiento de entre 20 y 60 semanas. Aunque globalmente se obtiene una mejoría significativa en la tasa anualizada de exacerbaciones con dupilumab frente a placebo, los autores estudian los resultados por cifra basal de eosinófilos, encontrando que, por debajo de 150 eosinófilos, se pierde la significación estadística entre ambos grupos, frente a lo que ocurre con la medida del FEV<sub>1</sub> en la que no influye el conteo de eosinófilos basales. Además, el aumento de FEV<sub>1</sub> tiene lugar tempranamente, a las dos semanas, manteniéndose estable a lo largo del seguimiento. Como ocurre con otros fármacos biológicos recientemente comercializados, el perfil de seguridad de dupilumab parece muy bueno, sin encontrarse diferencias significativas en la aparición de efectos adversos graves. No obstante, el metanálisis carece de potencia estadística para poder discriminar por dosis, ya que, además, los criterios de inclusión en los estudios no son exactamente iguales, y los intervalos de administración y tiempos de seguimiento también difieren. Los autores no analizan resultados vinculados a control o calidad de vida. Por ello, aunque dupilumab aparece como una opción segura y eficaz en la disminución de exacerbaciones en pacientes con asma grave, son necesarios más datos. En mi opinión, a la luz de estos resultados, se debería explorar en mayor profundidad, si, en pacientes con conteos más bajos de eosinófilos, son necesarias dosis mayores de dupilumab para alcanzar los mismos resultados, como ya apuntan algunos de los ensayos clínicos. Tampoco han estudiado en este trabajo si existe una mejor respuesta en función de la gravedad previa (por ejemplo, entre los pacientes que requieren glucocorticoides orales).